

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5735986号
(P5735986)

(45) 発行日 平成27年6月17日(2015.6.17)

(24) 登録日 平成27年4月24日(2015.4.24)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/4418 (2006.01)

A 6 1 K 31/4418

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 18 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-548527 (P2012-548527)
 (86) (22) 出願日 平成23年1月17日(2011.1.17)
 (65) 公表番号 特表2013-517264 (P2013-517264A)
 (43) 公表日 平成25年5月16日(2013.5.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2011/050192
 (87) 国際公開番号 W02011/086531
 (87) 国際公開日 平成23年7月21日(2011.7.21)
 審査請求日 平成25年12月14日(2013.12.14)

(73) 特許権者 512186531
 エムエムヴィ メディシNZ フォア マ
 ラリア ヴェンチャー
 MMV MEDICINES FOR M
 ALARIA VENTURE
 スイス国 セーアシュール 1215 ジュネ
 ーヴ、イセセ、20 ルート ドゥ プレ
 ーボワ
 (74) 代理人 100094640
 弁理士 紺野 昭男
 (72) 発明者 ウィッティ、マイケル ジョン
 英国 ケント シーティー16 3エヌエ
 イチ、ドーヴァー、2 プライドルウェイ
 ウィットフィールド

最終頁に続く

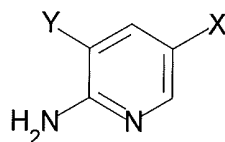
(54) 【発明の名称】 新規抗マラリア剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

マラリアの治療または予防のための医薬製剤であって、式(I)のアミノピリジン：

【化1】



(I)

(式中、XおよびYは、各々独立して、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいヘテロアリールから選択されるものであり、ここで置換されたアリールまたはヘテロアリールとは、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈-シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C₁～C₆アルキルアリール、C₁～C₆アルキルヘテロアリール、C₁～C₆アルキルC₃～C₈-シクロアルキル、C₁～C₆アルキルヘテロシクロアルキル、アシル、アミノ、アミド、アミノスルホニル、アンモニウム、アシルアミノ、アミノカルボニル、アリール、ヘテロアリール、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバメート、スルファニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、およびニトロからなる群から選択される1～5個の基で置換された基を表

す。)

ならびにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩、錯体および医薬的に活性な誘導体を含んでなる、医薬製剤。

【請求項 2】

X が、場合により置換されていてもよいアリールである、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

X が、場合により置換されていてもよいフェニルである、請求項 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

X が、場合により置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項 1 に記載の医薬製剤。

10

【請求項 5】

Y が、場合により置換されていてもよいアリールである、請求項 1 または 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

Y が、場合により置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項 1 または 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

Y が、場合により置換されていてもよいピリジンである、請求項 6 に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

X が、場合により置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキルスルホニルフェニル、場合により置換されていてもよいスルホンアミドフェニル、場合により置換されていてもよいフェニルアミド、および場合により置換されていてもよいカルボニルフェニルから選択される、場合により置換されていてもよいフェニルである、請求項 1 または 2 に記載の医薬製剤。

20

【請求項 9】

X が、場合により置換されていてもよいスルホニルフェニル、場合により置換されていてもよいフェニルアミド、および場合により置換されていてもよいカルボニルフェニルから選択される、場合により置換されていてもよいフェニルであり、かつ Y が、場合により置換されていてもよいピリジンである、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

30

アミノピリジンが、以下の群：

3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン；

5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

3 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] フェノール；

4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール；

4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] フェノール；

40

4 - [2 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール；

4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジメチルフェノール；

[4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル] メタノール；

4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] フェノール；

(N , N - ジメチル) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピ

50

- リジン - 5 - イル } ベンゼン } スルホンアミド ;
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
 , N - ジメチルベンズアミド ;
- 5 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル]
 ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン -
 2 - アミン ;
- (モルホリノ) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン
 - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
- 3 , 5 - ジ (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ; 10
- (N - メチルピペラジン) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル)
) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
- 3 , 5 - ジ - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル]
 ピリジン - 2 - アミン ;
- (N - メチル) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン
 - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
 - メチルベンズアミド ;
- { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] フ
 ェニル } (モルホリノ) メタノン ; 20
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベン
 ズアミド ;
- 4 - [6 - アミノ - 5 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル] 安息
 香酸 ;
- N - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル
] ベンゼン } メチルスルホンアミド ;
- 4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N
 - (3 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド ;
- 5 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシ
 ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ; 30
- N - シクロプロピル - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピ
 リジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
- 5 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシピリジン
 - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6
 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
 - シクロプロピルベンズアミド ;
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N 40
- (2 - モルホリノエチル) ベンズアミド ;
- 3 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベン
 ズアミド ;
- 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキ
 サジアゾール - 2 - イル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル)
 ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン -
 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピリジン - 2 - 50

アミン；

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] ベンズアミド；

5 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン；

{ 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - カルバモイルフェニル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (モルホリノ) メタノン；

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンズアミド；

[4 - (2 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド] (モルホリノ) メタノン；

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド；

4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - ベンズアミド) ピリジン - 5 - イル] ベンズアミド；

{ 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン；

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N - [4 - (アミノメチル) チアゾール - 2 - イル] ベンズアミド；

{ 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (モルホリノ) メタノン；

3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン；

5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン；

4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンゾニトリル；

3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンゾニトリル；

4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド；

4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - N - メチルベンズアミド；

3 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

3 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (キノキサリン - 7 - イル) ピリジン - 2 - アミン；

3 - (フラン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

3 - [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

3 - (3 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 5 - イル] ピリジン - 2 - アミン；

10

20

30

40

50

- 3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - (2 - モルホリノピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 4 - イル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; 10
- 3 - [2 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 5 - イル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - { 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル)エトキシ] フェニル } - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - (4 - モルホリノフェニル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 3 - イル } ピリジン - 2 - アミン ; 20
- 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド ;
- 3 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (イソキノリン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - (キノリン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - p - トリルピリジン - 2 - アミン ;
- { 5 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } メタノール ; 30
- 3 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- N - { 4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリジン - 3 - イル] フェニル } - 2 - (ジメチルアミノ)アセトアミド ;
- 3 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - [2 - (メチルスルホニル)ピリジン - 5 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
- N - { 5 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル)フェニル)ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド ; 40
- 3 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 3 - イル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド ;
- 3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (3 - メチルピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; および
- 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジ 50

ン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン

から選択されるものである、請求項 1 または 2 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 1】

3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン ;

5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;

3 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] フェノール ;

4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール ; 10

4 - [2 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール ;

4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジメチルフェノール ;

[4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル] メタノール ;

4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] フェノール ;

(N , N - ジメチル) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ; 20

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N , N - ジメチルベンズアミド ;

5 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;

5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

(モルホリノ) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;

3 , 5 - ジ (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ; 30

(N - メチルピペラジン) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;

3 , 5 - ジ - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;

3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;

(N - メチル) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N - メチルベンズアミド ;

{ 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (モルホリノ) メタノン ; 40

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンズアミド ;

4 - [6 - アミノ - 5 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル] 安息香酸 ;

N - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } メチルスルホンアミド ;

4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド ;

5 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシ 50

ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 N - シクロプロピル - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピ
 リジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
 5 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシピリジン
 - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6
 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
 - シクロプロピルベンズアミド ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N 10
 - (2 - モルホリノエチル) ベンズアミド ;
 3 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベン
 ズアミド ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキ
 サジアゾール - 2 - イル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル)
 ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン -
 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピリジン - 2 - 20
 アミン ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] ベンズアミド ;
 5 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 -
 メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - カルバモイルフェニル) ピリジン - 5 - イル] フェニル
 } (モルホリノ) メタノン ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンズ
 アミド ;
 [4 - (2 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) 30
 ベンズアミド] (モルホリノ) メタノン ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベン
 ゼンスルホンアミド ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - ベンズアミド) ピリジン - 5 - イル] ベンズアミド ;
 { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] フ
 ェニル } (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
 - [4 - (アミノメチル) チアゾール - 2 - イル] ベンズアミド ;
 { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 5 - イル
] フェニル } (モルホリノ) メタノン ; 40
 3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニルフェニル] ピ
 リジン - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2
 - アミン ;
 4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベ
 ンゾニトリル ;
 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベ
 ンゾニトリル ;
 4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベ
 ンズアミド ; 50

- 4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - N - メチルベンズアミド ;
- 3 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (キノキサリン - 7 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (フラン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (3 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 5 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - モルホリノピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 5 - イル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - { 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (4 - モルホリノフェニル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - アミン ;
- 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド ;
- 3 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (イソキノリン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (キノリン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - p - トリルピリジン - 2 - アミン ;
- { 5 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イル]

10

20

30

40

50

- ピリジン - 2 - イル } メタノール ;
 3 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 N - { 4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド ;
 3 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [2 - (メチルスルホニル) ピリジン - 5 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
 N - { 5 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド ;
 3 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド ;
 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (3 - メチルピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; および
 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン。
- 【請求項 12】
- 3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] フェノール ;
 4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール ;
 4 - [2 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール ;
 4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジメチルフェノール ;
 [4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル] メタノール ;
 4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] フェノール ;
 (N , N - ジメチル) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N , N - ジメチルベンズアミド ;
 5 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 (モルホリノ) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
 3 , 5 - ジ (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 (N - メチルピペラジン) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル

) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
 3 , 5 - ジ - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル]
 ピリジン - 2 - アミン ;
 (N - メチル) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン
 - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
 - メチルベンズアミド ;
 { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] フ
 ェニル } (モルホリノ) メタノン ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベン
 ズアミド ;
 4 - [6 - アミノ - 5 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル] 安息
 香酸 ;
 N - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル
] ベンゼン } メチルスルホンアミド ;
 4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N
 - (3 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド ;
 5 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシ
 ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 N - シクロプロピル - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピ
 リジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
 5 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシピリジン
 - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6
 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
 - シクロプロピルベンズアミド ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
 - (2 - モルホリノエチル) ベンズアミド ;
 3 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベン
 ズアミド ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキ
 サジアゾール - 2 - イル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル)
 ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン -
 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピリジン - 2 -
 アミン ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] ベンズアミド ;
 5 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 -
 メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - カルバモイルフェニル) ピリジン - 5 - イル] フェニル
 } (モルホリノ) メタノン ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンズ
 アミド ;
 [4 - (2 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル)
 ベンズアミド] (モルホリノ) メタノン ;

10

20

30

40

50

- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - ベンズアミド) ピリジン - 5 - イル] ベンズアミド ;
- { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N - [4 - (アミノメチル) チアゾール - 2 - イル] ベンズアミド ;
- { 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (モルホリノ) メタノン ;
- 3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニルフェニル] ピリジン - 2 - アミン ; 10
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンゾニトリル ;
- 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンゾニトリル ;
- 4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド ;
- 4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - N - メチルベンズアミド ; 20
- 3 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (キノキサリン - 7 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (フラン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; 30
- 3 - (3 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 5 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; 40
- 3 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - モルホリノピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 5 - イル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] 50

ル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - { 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (4 - モルホリノフェニル) ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - アミン ;
 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド ;
 3 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (イソキノリン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (キノリン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - p - トリルピリジン - 2 - アミン ;
 { 5 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } メタノール ;
 3 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 N - { 4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド ;
 3 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [2 - (メチルスルホニル) ピリジン - 5 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
 N - { 5 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド ;
 3 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド ;
 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (3 - メチルピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; および
 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン
 から選択される化合物と、医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とを含んでなる医薬製剤。

【請求項 13】

マラリアの治療に有用な補助剤と組み合わせて投与され、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に規定される式 (I) のアミノピリジン誘導体と、マラリアの治療に有用な補助剤とを含んでなる、医薬製剤。

【請求項 15】

式 (i v) の置換された 5 - プロモピリジン - 2 - アミン誘導体と、式 (v) のホウ酸

10

20

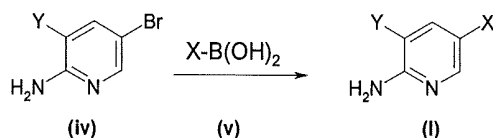
30

40

50

とを、鈴木反応条件下で反応させ、式 (I) の化合物に導く工程を含んでなる、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の式 (I) のアミノピリジン誘導体の製造方法：

【化 2】



(式中、XおよびYは、請求項 1 に定義されるとおりのものであるが、但し、Yは、そのパラ位において -CONH₂ で置換されたフェニル基を表さない。)

10

【請求項 16】

前記式 (iv) の置換された 5 - ブロモピリジン - 2 - アミン誘導体が、下記からなる群：

- 3 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ピリジル) フェノール；
 - 4 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ピリジル) - 2 - メトキシ - フェノール；
 - 4 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ピリジル) フェノール；
 - 4 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ピリジル) - 2 - メトキシ - フェノール；
 - 5 - ブロモ - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；
 - 5 - ブロモ - 6' - メトキシ - 3, 3' - ビピリジン - 2 - アミン；
 - 5 - ブロモ - 3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン；
 - 5 - ブロモ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン；
 - 5 - ブロモ - 6' - メチル - 3, 3' - ビピリジン - 2 - アミン；
 - 4 - (2 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド；および
 - 5 - ブロモ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン
- から選択される、請求項 15 に記載の方法。

20

【請求項 17】

3 - ブロモ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン。

【請求項 18】

2 - アミノ - 6' - メトキシ - 3, 3' - ビピリジン - 5 - イルホウ酸。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規抗マラリア剤に関する。特に、本発明は、マラリアを予防または治療するための医薬製剤の調製に有用な薬剤、ならびにその使用方法および製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

マラリアは、赤血球に感染し、赤血球を破壊するプラスモディウム属の寄生原虫によって引き起こされ、熱、重篤な貧血、脳マラリアを引き起こし、治療しなければ、死に至る。熱帯熱マラリア原虫は、サハラ砂漠以南のアフリカでは主な種であり、毎年ほぼ 100 万人の死に関与している。アフリカでは、5 歳未満の子供や妊婦にとって、この疾患は最も脅威である。三日熱マラリア原虫は、世界に蔓延するマラリアの原因の 25 ~ 40 % となっており、特に、南アジアおよび東南アジア、中央アメリカおよび南アメリカにおいて原因となっている。ヒトに感染することが知られている他の主な 2 種は、卵形マラリア原虫と四日熱マラリア原虫である。

40

【0003】

マラリアは、多くの開発途上国で蔓延している疾患である。世界の人口の約 40 % が、マラリアが流行している国に住んでおり、毎年約 2 億 4700 万人がこの疾患にかかっている。

50

【 0 0 0 4 】

現在、マラリアの治療にさまざまな医薬が使用されている。しかし、これらの医薬の多くは高価であり、かつヒトに対し、ある種の重大な毒性や、望ましくない副作用を示す。マラリアを治療するのに最も一般的な薬物はクロロキンである。他の薬物としては、キニーネ、メフロキン (m e l f l o q u i n e)、アトバコン/プログアニル、デオキシサイクリン、アーテスネート、ヒドロキシクロロキン、ハロファントリン、ピリメタミン・スルファドキシム、およびプリマキンが挙げられる。

【 0 0 0 5 】

しかし、多くの熱帯国で広範囲に発生しているマラリア寄生虫の薬物耐性が、現行の多くの化学療法の効果を低下させており、新しい化学療法によるアプローチが常に必要である。したがって、本発明は、新規で強力な抗マラリア剤、ならびにこの新規で強力な抗マラリア剤を用いたマラリア治療方法を提供する。

10

【発明の概要】

【 0 0 0 6 】

本発明は、マラリアの治療および/または予防に有用なアミノピリジン誘導体、その医薬製剤、その使用および製造に関する。

【 0 0 0 7 】

本発明の第1の態様は、マラリアを予防および/または治療するための医薬組成物を調製するための、本発明のアミノピリジン誘導体、その医薬的に許容される塩または医薬的に活性な誘導体の使用を提供する。

20

【 0 0 0 8 】

本発明の第2の態様は、マラリアを予防および/または治療するための、本発明のアミノピリジン誘導体、その医薬的に許容される塩または医薬的に活性な誘導体に関する。

【 0 0 0 9 】

本発明の第3の態様は、本発明のアミノピリジン誘導体、その医薬製剤、およびその薬剤としての使用に関する。

【 0 0 1 0 】

本発明の第4の態様は、患者のマラリアを予防および/または治療する方法にある。この方法は、アミノピリジン誘導体、その医薬的に許容される塩または医薬的に活性な誘導体を、これを必要とする患者に投与することを含む。

30

【 0 0 1 1 】

本発明の第5の態様は、本発明のアミノピリジン誘導体およびその中間体を調製する方法を提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明の第7の態様は、本発明の式 (i v) の中間体を提供する。

【 0 0 1 3 】

第8には、本発明の式 (v i i i) の中間体を提供する。

【 0 0 1 4 】

第9の態様は、本発明の式 (i i i) または (v) の中間体を提供する。

【 0 0 1 5 】

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかであろう。

40

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 6 】

以下の段落には、本発明の化合物を構成する種々の化学的部位の定義を記載しており、他に明記されている定義がより広い定義を与えない限り、明細書および特許請求の範囲に一律に適用するものとする。

【 0 0 1 7 】

「C₁ ~ C₆ アルキル」との用語は、単独で使用する場合、または他の用語と組み合わせて使用する場合、直鎖または分枝鎖のC₁ ~ C₆ アルキルを含み、炭素原子を1 ~ 6個含む一価のアルキル基を指す。この用語は、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピ

50

ル、n - ブチル、s - ブチル、i - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、1 - エチルプロピル、2 - メチルブチル、3 - メチルブチル、2, 2 - ジメチルプロピル、n - ヘキシル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、4 - メチルペンチルなどのような基によって例示される。

【0018】

「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」との用語は、単独で使用する場合、または他の用語と組み合わせて使用する場合、直鎖または分枝鎖の $C_2 \sim C_6$ アルケニルを含む。特に、炭素原子を2 ~ 6個含み、アルケニル不飽和部を少なくとも1箇所または2箇所含む基を指す。任意の利用可能な位置に任意の利用可能な数の二重結合を含んでいてもよく、二重結合の配置は、(E)配置または(Z)配置であってもよい。この用語は、ビニル、アリル、イソプロペニル、1 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - エチル - 1 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニル、1 - ペンテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、4 - メチル - 3 - ペンテニル、1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニルなどの基によって例示される。特に、ビニルまたはエテニル($-CH=CH_2$)、n - 2 - プロペニル(アリル、 $-CH_2CH=CH_2$)、イソプロペニル、1 - プロペニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1 - ブテニル、2 - ブテニル、3 - メチル - 2 - ブテニルなどである。

【0019】

「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」との用語は、単独で使用する場合、または他の用語と組み合わせて使用する場合、直鎖または分枝鎖の $C_2 \sim C_6$ アルキニルを含む。任意の利用可能な位置に任意の利用可能な数の三重結合を含んでいてもよい。この用語は、炭素数が2 ~ 6であってもよく、場合により、二重結合を含んでいてもよいアルキニル基、例えば、エチニル($-C \equiv CH$)、1 - プロピニル、2 - プロピニル(プロパルギル： $-CH_2C \equiv CH$)、2 - ブチニル、2 - ペンテン - 4 - イニルなどのような基によって例示される。

【0020】

「ヘテロアルキル」との用語は、 $C_1 \sim C_{12}$ - アルキル、好ましくは、 $C_1 \sim C_6$ - アルキルを指し、少なくとも1つの炭素が、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子と置き換わっており、2 - メトキシエチルなどが挙げられる。

【0021】

「アリール」との用語は、炭素原子を6 ~ 14個含み、1個の環を含む不飽和芳香族炭素環基(例えばフェニル)または複数個の縮合した環を含む不飽和芳香族炭素環基(例えば、インデニル、ナフチル)を指す。アリールとしては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントレニルなどが挙げられる。

【0022】

「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール」との用語は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基を含むアリール基を指し、メチルフェニル、エチルフェニルなどが挙げられる。

【0023】

「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、アリール置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、3 - フェニルプロパニル、ベンジルなどが挙げられる。

【0024】

「ヘテロアリール」との用語は、単環ヘテロ芳香族、または二環または三環の縮合環ヘテロ芳香族基を指す。ヘテロ芳香族基の特定の例としては、場合により置換されていてもよいピリジル、ピローリル、ピリミジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 5 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - オキサジアゾリル、1, 3, 4 - トリアジニル、1, 2, 3 - トリアジニル、ベンゾフリル、[2, 3 - ジヒドロ]ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソキノリニル、3H - インドリル、ベンズ

10

20

30

40

50

イミダゾリル、イミダゾ[1, 2 - a]ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリジニル、キナゾリニル、フタラジニル (p t h a l a z i n y l)、キノキサリニル、シンノリニル、ナフチリジニル (n a p t h y r i d i n y l)、ピリド[3, 4 - b]ピリジル、ピリド[3, 2 - b]ピリジル、ピリド[4, 3 - b]ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、キサンテニルまたはベンゾキノリルが挙げられる。

【0025】

「 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール」との用語は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基を含むヘテロアリール基を指し、メチルフリルなどが挙げられる。

10

【0026】

「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、ヘテロアリール置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、フリルメチルなどが挙げられる。

【0027】

「 $C_2 \sim C_6$ アルケニルアリール」との用語は、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル置換基を含むアリール基を指し、ビニルフェニルなどが挙げられる。

【0028】

「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」との用語は、アリール置換基を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル基を指し、フェニルビニルなどが挙げられる。

【0029】

「 $C_2 \sim C_6$ アルケニルヘテロアリール」との用語は、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル置換基を含むヘテロアリール基を指し、ビニルピリジニルなどが挙げられる。

20

【0030】

「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」との用語は、ヘテロアリール置換基を含む $C_2 \sim C_6$ アルケニル基を指し、ピリジニルビニルなどが挙げられる。

【0031】

「 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル」との用語は、炭素原子を3 ~ 8個含み、1個の環を含む飽和炭素環基（例えば、シクロヘキシル）または複数個の縮合環を含む飽和炭素環基（例えば、ノルボルニル）を指す。 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキルとしては、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルなどが挙げられる。

30

【0032】

「ヘテロシクロアルキル」との用語は、上の定義にしたがう $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル基のうち、3個までの炭素原子が、O、S、NRからなる群から選択されるヘテロ原子と置き換わった基を指し、ここで、Rは、水素またはメチルであると定義される。ヘテロシクロアルキルとしては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。

【0033】

「 $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル」との用語は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基を含む $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル基を指し、メチルシクロペンチルなどが挙げられる。

40

【0034】

「 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、3 - シクロペンチルプロピルなどが挙げられる。

【0035】

「 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキル」との用語は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル置換基を含むヘテロシクロアルキル基を指し、4 - メチルピペリジニルなどが挙げられる。

【0036】

「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、ヘテロシクロアルキル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、(1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メチルなど

50

が挙げられる。

【0037】

「カルボキシ」との用語は、 $-C(O)OH$ 基を指す。

【0038】

「カルボキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、カルボキシ置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、2-カルボキシエチルなどが挙げられる。

【0039】

「アシル」との用語は、 $-C(O)R$ 基を指し(ここで、Rは、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」を含む)、アセチルなどが挙げられる。

【0040】

「アシル $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、アシル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、2-アセチルエチルなどが挙げられる。

【0041】

「アシルアリール」との用語は、アシル置換基を含むアリール基を指し、2-アセチルフェニルなどが挙げられる。

【0042】

「アシルオキシ」との用語は、 $-OC(O)R$ 基を指し(ここで、Rは、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキルを含む)、アセチルオキシなどが挙げられる。

【0043】

「アシルオキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、アシルオキシ置換基を含むアルキル基を指し、2-(エチルカルボニルオキシ)エチルなどが挙げられる。

【0044】

「アルコキシ」との用語は、 $-O-R$ 基を指し、ここでRは、場合により置換されていてもよい「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、場合により置換されていてもよい「アリール」、場合により置換されていてもよい「ヘテロアリール」、場合により置換されていてもよい「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または場合により置換されていてもよい「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」を含む。

【0045】

「アルコキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、アルコキシ置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、メトキシエチルなどが挙げられる。

【0046】

「アルコキシカルボニル」との用語は、 $-C(O)OR$ 基を指し、ここでRは、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロアルキル」を含む。

【0047】

「アルコキシカルボニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、アルコキシカルボニル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、2-(ベンジルオキシカルボニル)エチルなどが挙げられる。

【0048】

「アミノカルボニル」との用語は、 $-C(O)NRR'$ 基を指し(ここで、RおよびR'は、各々独立して、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、アリール、ヘテロアリール、「アリール

10

20

30

40

50

C₁ ~ C₆ アルキル」、または「ヘテロアリール C₁ ~ C₆ アルキル」である)、N - フェニルカルボニルなどが挙げられる。

【0049】

「アミノカルボニル C₁ ~ C₆ アルキル」との用語は、アミノカルボニル置換基を含む C₁ ~ C₆ アルキル基を指し、2 - (ジメチルアミノカルボニル) エチル、N - エチルアセトアミジル、N, N - ジエチル - アセトアミジルなどが挙げられる。

【0050】

「アシルアミノ」との用語は、- NRC(O)R' 基を指し(ここで、R および R' は、各々独立して、H、「C₁ ~ C₆ アルキル」、「C₂ ~ C₆ アルケニル」、「C₂ ~ C₆ アルキニル」、「C₃ ~ C₈ - シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール C₁ ~ C₆ アルキル」、「ヘテロアリール C₁ ~ C₆ アルキル」、「アリール C₂ ~ C₆ アルケニル」、「ヘテロアリール C₂ ~ C₆ アルケニル」、「アリール C₂ ~ C₆ アルキニル」、「ヘテロアリール C₂ ~ C₆ アルキニル」、「C₃ ~ C₈ - シクロアルキル C₁ ~ C₆ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル C₁ ~ C₆ アルキルである)、アセチルアミノなどが挙げられる。

【0051】

「アシルアミノ C₁ ~ C₆ アルキル」との用語は、アシルアミノ置換基を含む C₁ ~ C₆ アルキル基を指し、2 - (プロピオニルアミノ) エチルなどが挙げられる。

【0052】

「ウレイド」との用語は、- NRC(O)NR'R'' 基を指し、ここで、R、R'、R'' は、各々独立して、H、「C₁ ~ C₆ アルキル」、「C₂ ~ C₆ アルケニル」、「C₂ ~ C₆ アルキニル」、「C₃ ~ C₈ - シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール C₁ ~ C₆ アルキル」、「ヘテロアリール C₁ ~ C₆ アルキル」、「アリール C₂ ~ C₆ アルケニル」、「ヘテロアリール C₂ ~ C₆ アルケニル」、「アリール C₂ ~ C₆ アルキニル」、「ヘテロアリール C₂ ~ C₆ アルキニル」、「C₃ ~ C₈ - シクロアルキル C₂ ~ C₆ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル C₁ ~ C₆ アルキル」であり、R' および R'' は、これらが結合している窒素原子と一緒に、場合により、3 ~ 8 員環のヘテロシクロアルキル環を形成していてもよい。

【0053】

「ウレイド C₁ ~ C₆ アルキル」との用語は、ウレイド置換基を含む C₁ ~ C₆ - アルキル基を指し、2 - (N' - メチルウレイド) エチルなどが挙げられる。

【0054】

「カルバメート」との用語は、- NRC(O)OR' 基を指し、ここで、R および R' は、各々独立して、「C₁ ~ C₆ アルキル」、「C₂ ~ C₆ アルケニル」、「C₂ ~ C₆ アルキニル」、「C₃ ~ C₈ - シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C₁ ~ C₆ アルキルアリール」、「ヘテロアリール C₁ ~ C₆ アルキル」、「アリール C₂ ~ C₆ アルケニル」、「ヘテロアリール C₂ ~ C₆ アルケニル」、「アリール C₂ ~ C₆ アルキニル」、「ヘテロアリール C₂ ~ C₆ アルキニル」、「C₃ ~ C₈ - シクロアルキル C₁ ~ C₆ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル C₁ ~ C₆ アルキル」であり、場合により、R は、水素であってもよい。

【0055】

「アミノ」との用語は、- NRR' 基を指し、ここで、R および R' は、各々独立して、H、「C₁ ~ C₆ アルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「C₁ ~ C₆ アルキルアリール」、「C₁ ~ C₆ アルキルヘテロアリール」、「C₃ ~ C₈ - シクロアルキル」、または「ヘテロシクロアルキル」であり、R' および R'' は、これらが結合している窒素原子と一緒に、場合により、3 ~ 8 員環のヘテロシクロアルキル環を形成していてもよい。

【0056】

「アミノ C₁ ~ C₆ アルキル」との用語は、アミノ置換基を含むアルキル基を指し、2 - (1 - ピロリジニル) エチルなどが挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

「アンモニウム」との用語は、正に帯電した $N^+ R R' R''$ 基を指し、ここで、 R 、 R' 、 R'' は、各々独立して、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール」、「 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル」、または「ヘテロシクロアルキル」であり、 R' および R'' は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により、3～8員環のヘテロシクロアルキル環を形成していてもよい。

【 0 0 5 8 】

「アンモニウム $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、アンモニウム置換基を含むアルキル基を指し、1 - エチルピロリニウムなどが挙げられる。

【 0 0 5 9 】

「ハロゲン」との用語は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を指す。

10

【 0 0 6 0 】

「スルホニルオキシ」との用語は、 $-OSO_2 - R$ 基を指し、ここで、 R は、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、ハロゲンで置換された「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、例えば、 $-OSO_2 - CF_3$ 基、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」基から選択される。

20

【 0 0 6 1 】

「スルファメート」との用語は、 $-OSO_2 - NRR'$ 基を指し、ここで、 R および R' は、各々独立して、 H 、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」から選択される。

30

【 0 0 6 2 】

「スルホニルオキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、スルホニルオキシ置換基を含むアルキル基を指し、2 - (メチルスルホニルオキシ) エチルなどが挙げられる。

【 0 0 6 3 】

「スルホニル」との用語は、「 $-SO_2 - R$ 」基を指し、ここで、 R は、「アリール」、「ヘテロアリール」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、ハロゲンで置換された「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、例えば、 $-OSO_2 - CF_3$ 基、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」から選択される。

40

【 0 0 6 4 】

「スルホニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、スルホニル置換基を含むアルキル基を指し、2 - (メチルスルホニル) エチルなどが挙げられる。

【 0 0 6 5 】

「スルフィニル」との用語は、「 $-S(O) - R$ 」基を指し、ここで、 R は、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、ハロゲンで置換された「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、例えば、 $-OSO_2 - CF_3$ 基、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ - シク

50

ロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」から選択される。

【0066】

「スルフィニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、スルフィニル置換基を含むアルキル基を指し、2-(メチルスルフィニル)エチルなどが挙げられる。

【0067】

「スルファニル」との用語は、-S-R基を指し、ここで、Rは、H、ハロゲン、例えば、-SF₅基、場合により置換されていてもよい「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、特に、ハロゲンで置換された「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、例えば、-OSO₂-CF₃基、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「アルキニルヘテロアリール」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」を含む。

【0068】

「スルファニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、スルファニル置換基を含む $C_1 \sim C_5$ -アルキル基を指し、2-(エチルスルファニル)エチルなどが挙げられる。

【0069】

「スルホニルアミノ」との用語は、-NRSO₂-R'基を指し、ここで、RおよびR'は、各々独立して、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」である。

【0070】

「スルホニルアミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、スルホニルアミノ置換基を含むアルキル基を指し、2-(エチルスルホニルアミノ)エチルなどが挙げられる。

【0071】

「アミノスルホニル」との用語は、-SO₂-NRR'基を指し、ここで、RおよびR'は、各々独立して、H、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「アリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「ヘテロアリール $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「アリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「ヘテロアリール $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ -シクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」、または「ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim C_6$ アルキル」であり、RおよびR'は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、場合により、3～8員環のヘテロシクロアルキル環を形成してもよい。アミノスルホニル基としては、シクロヘキシルアミノスルホニル、ピペリジニルスルホニルなどが挙げられる。

【0072】

「アミノスルホニル $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語は、アミノスルホニル置換基を含む $C_1 \sim C_6$ アルキル基を指し、2-(シクロヘキシルアミノスルホニル)エチルなどが挙げられる。

【0073】

個々の置換基の定義によって他の意味に限定されている場合を除き、用語「置換された」は、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル」、「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」、「 $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアリール」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロアリール」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキル $C_3 \sim C_8$ - シクロアルキル」、「 $C_1 \sim C_6$ アルキルヘテロシクロアルキル」、「アシル」、「アミノ」、「アミド」、「アミノスルホニル」、「アンモニウム」、「アシルアミノ」、「アミノカルボニル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「スルフィニル」、「スルホニル」、「スルホンアミド」、「アルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「カルバメート」、「スルファニル」、「ハロゲン」、「トリハロメチル」、「シアノ」、「ヒドロキシ」、「メルカプト」、「ニトロ」などからなる群から選択される1～5個の置換基で置換された基を指す。

10

【0074】

特定の実施形態では、場合により置換されていてもよい「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」との用語には、場合により置換されていてもよいハロゲン化「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」、例えば、フッ素化「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」（例えば、 $-CF_3$ 、 $-CF_3CH_2$ または $-CF_3CF_2$ ）が含まれる。

【0075】

「医薬的に許容される塩または錯体」との用語は、本発明の化合物の塩または錯体を指す。このような塩の例としては、これらに限定されないが、本発明のアミノピリジン誘導体と有機塩基または無機塩基との反応によって作られる塩基付加塩、例えば、金属カチオン（例えば、アルカリ金属（ナトリウム、カリウムまたはリチウム）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）からなる群から選択される金属カチオン）の水酸化物、炭酸塩または炭酸水素塩が挙げられる。

20

【0076】

また、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）から作られる酸付加塩、および有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パモ酸（*palmoic acid*）、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトロン酸など）から作られる酸付加塩から作られる塩も含まれる。

30

【0077】

「医薬的に活性な誘導体」は、受容者に投与した際、本明細書に開示する活性を直接的または間接的に与えることができる任意の化合物を指す。

【0078】

「間接的に」との用語は、内因性酵素または代謝によって薬物の活性形態に変換され得るプロドラッグも包含する。プロドラッグは、化学的または代謝的に分解可能な基をもち、抗マラリア活性を示す本発明の化合物の誘導体、および生理条件下、加溶媒分解によって *in vivo* で本発明の薬学的に活性な化合物に変換可能な化合物である。プロドラッグは、生体内で、生理条件下、酵素、胃酸などと反応することによって本発明の化合物に変換される（例えば、酸化、還元、加水分解など、これらはそれぞれ酵素によって起きる）。これらの化合物は、よく知られた方法によって本発明の化合物から調製することができる。

40

【0079】

「間接的に」との用語は、本発明の化合物の代謝物も包含する。

【0080】

「代謝物」との用語は、細胞または生物、好ましくは哺乳動物において、本発明のいずれかの化合物から誘導されるあらゆる分子を指す。

【0081】

「マラリア」との用語は、プラスモディウムによる感染に関連する疾患および病状を含む。

50

【 0 0 8 2 】

本明細書で使用する、「治療」および「治療すること」などの用語は、一般的に、望ましい薬理学的効果および生理学的効果を得ることを意味する。この効果は、疾患、その症状または病状を予防または部分的に予防するという観点で予防的なものであってもよく、および/または、疾患、病状、症状もしくはその疾患に伴う有害な影響を部分的または完全に治癒するという観点で治療的なものであってもよい。本明細書で使用する「治療」との用語は、哺乳動物（特にヒト）の疾患の任意の治療を包含し、（a）その疾患にかかりやすいと診断される可能性があるが、まだかかっているとは診断されていない被検体がその疾患を発症するのを予防すること、（b）その疾患を抑えること（すなわち、進行を止めること）、またはその疾患を緩和すること（すなわち、その疾患および/またはその症状もしくは病状を退行させること）を含む。

10

【 0 0 8 3 】

「有効量」との用語は、「予防に有効な量」および「治療に有効な量」を含む。

【 0 0 8 4 】

「予防に有効な量」との用語は、感染前（すなわち、マラリア寄生虫への暴露期間の前、最中、および/または直後）に投与するとき、マラリア寄生虫による疾患の可能性を抑制、減少させるか、または、マラリア感染を予防するか、または、マラリア寄生虫による疾患が遅れて発症するのを予防するのに有効な本発明の化合物の濃度を指す。

【 0 0 8 5 】

「予防」との用語は、原因的予防（すなわち、寄生虫の前赤内期の成長を予防することを含む抗マラリア活性）、抑制的予防（すなわち、赤血球期での感染の進行を抑制することを含む抗マラリア活性）、最終的予防（すなわち、肝臓内期での感染の進行を抑制することを含む抗マラリア活性）を含む。この用語は、マラリア寄生虫への暴露期間の前、最中および/または後に抗マラリア化合物を投与する一次予防（すなわち、初期感染を予防すること）、マラリア寄生虫への暴露期間の終期および/または直後であるが、臨床的な症状が出る前に、抗マラリア化合物を投与する最終的予防（すなわち、マラリアの臨床的症狀の再発または遅れての発症を予防すること）を含む。典型的には、熱帯熱マラリア原虫感染には抑制的予防を用い、一方、三日熱マラリア原虫または熱帯熱マラリア原虫と三日熱マラリア原虫の組み合わせには、最終的予防が用いられる。

20

【 0 0 8 6 】

同様に「治療に有効な量」との用語は、マラリア感染を治療するのに有効な（例えば、感染が起こった後に投与したとき、顕微鏡試験により、血中の寄生虫数の減少を誘導する）化合物の濃度を指す。

30

【 0 0 8 7 】

本明細書で使用する「被検体」との用語は、哺乳動物を指す。例えば、本発明で想定している哺乳動物には、ヒトなどが含まれる。

【 0 0 8 8 】

化合物

マラリアを予防または治療するための薬剤の製造で使用するアミノピリジン誘導体は、マラリア寄生虫を殺し、および/またはその複製を阻害することができる。

40

【 0 0 8 9 】

特定の実施形態では、以下の群から選択されるアミノピリジンが提供される：

3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン；

5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

3 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] フェノール；

4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール；

50

4 - [2 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール ;
 4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジメチルフェノール ;
 [4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル] メタノール ; および
 4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] フェノール、ならびにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩または錯体、および医薬的に活性な誘導体。

【 0 0 9 0 】

10

別の特定の実施形態では、以下の群から選択されるアミノピリジンが提供される :

3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] フェノール ;
 4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール ;
 4 - [2 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール ;
 4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジメチルフェノール ;
 [4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル] メタノール ; および
 4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] フェノール ;
 (N , N - ジメチル) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N , N - ジメチルベンズアミド ;
 5 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 (モルホリノ) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
 (N - メチルピペラジン) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
 3 , 5 - ジ - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 (N - メチル) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N - メチルベンズアミド ;
 { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (モルホリノ) メタノン ;
 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンズアミド ;

20

30

40

50

4 - [6 - アミノ - 5 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル] 安息香酸 ;

N - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } メチルスルホンアミド ;

4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N - (3 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド ;

5 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

N - シクロプロピル - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド ;

5 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N - シクロプロピルベンズアミド ;

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N - (2 - モルホリノエチル) ベンズアミド ;

3 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンズアミド ;

3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;

3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

5 - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] ベンズアミド ;

5 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;

{ 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - カルバモイルフェニル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (モルホリノ) メタノン ;

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンズアミド ;

[4 - (2 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド] (モルホリノ) メタノン ;

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - ベンズアミド) ピリジン - 5 - イル] ベンズアミド ;

{ 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン ;

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N - [4 - (アミノメチル) チアゾール - 2 - イル] ベンズアミド ;

{ 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (モルホリノ) メタノン ;

3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン ;

5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2

10

20

30

40

50

- アミン ;
- 4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンゾニトリル ;
- 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンゾニトリル ;
- 4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド ;
- 4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - N - メチルベンズアミド ;
- 3 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; 10
- 3 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (キノキサリン - 7 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (フラン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (3 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; 20
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 5 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; 30
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - モルホリノピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 5 - イル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - { 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ; 40
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (4 - モルホリノフェニル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ピリミジン - 2 - アミン ;
- 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド ;
- 3 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) 50

) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (イソキノリン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン
 - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (キノリン - 6 - イル) ピリジン - 2
 - アミン ;
 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - p - トリルピリジン - 2 - アミン ;
 { 5 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イル]
 ピリジン - 2 - イル } メタノール ;
 3 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル)
 フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 N - { 4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イ
 ル] フェニル } - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド ;
 3 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル]
 ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [2 - (メチルスルホニル) ピリジン
 - 5 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
 N - { 5 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イ
 ル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド ;
 3 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチル
 スルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } -
 N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド ;
 3 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニ
 ル] ピリジン - 2 - アミン ;
 3 - (3 - メチルピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピ
 リジン - 2 - アミン ; および
 5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジ
 ン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン。

【 0 0 9 1 】

組成物

本発明は、マラリアを予防または治療するのに有用な医薬組成物を提供する。さらに、
 本発明は、マラリアを患う哺乳動物の患者、最も好ましくは、ヒト患者を治療する方法を
 提供する。

【 0 0 9 2 】

別の特定の実施形態では、少なくとも 1 つの本発明の誘導体と、その医薬的に許容され
 る担体、希釈剤または賦形剤とを含む医薬製剤が提供される。

【 0 0 9 3 】

別の特定の実施形態では、式 (I) のアミノピリジンと、抗マラリア剤とを含んでなり
 、ここで、X および Y が詳細な説明に定義されているとおりのものである、医薬製剤が提
 供される。

【 0 0 9 4 】

本発明の医薬組成物は、本発明の 1 種以上の化合物を本明細書に記載の任意の形態で含
 有していてもよい。本発明の組成物は、さらに、1 種以上の医薬的に許容される付加成分
 (例えば、ミョウバン、安定化剤、抗菌剤、バッファー、着色剤、香味剤、補助薬など)
 を含んでいてもよい。

【 0 0 9 5 】

本発明の化合物は、従来から使用される補助剤、担体、希釈剤または賦形剤とともに、
 医薬組成物およびその単位投薬量の形態で、そして、固体 (例えば、錠剤または充填され
 たカプセル)、または液体 (例えば、溶液、懸濁物、エマルション、エリキシル剤、もし
 くはこれらで充填されたカプセル) として使用可能な全て経口用の形態で、あるいは非経

10

20

30

40

50

口（皮下を含む）で使用するための注射可能な滅菌溶液の形態でセットすることができる。このような医薬組成物およびその単位投薬形態は、従来の比率で成分を含んでいてもよく、付加活性化合物または成分をともに含んでいても含んでいなくてもよく、このような単位投薬形態は、使用する目的の投薬範囲にふさわしい任意の適切な有効量の活性成分を含有していてもよい。本発明の組成物は、好ましくは経口である。

【0096】

本発明の組成物は、限定されないが、水性または油性の懸濁物、溶液、エマルション、シロップ、エリキシル剤を含む液体製剤であってもよい。経口投与に適した液体形態としては、バッファ、懸濁剤および分散剤、着色剤、香味剤などを含む適切な水性または非水性のビヒクルが挙げられる。組成物は、使用前に、水または他の適切なビヒクルを用いて再構築するための乾燥製品として製剤化されてもよい。このような液体製剤は、添加剤を含んでいてもよく、この添加剤としては、懸濁剤、乳化剤、非水性ビヒクル、防腐剤が挙げられるが、これらに限定されない。懸濁剤としては、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、および水素化食用脂肪が挙げられるが、これらに限定されない。乳化剤としては、レシチン、ソルビタンモノオレート、およびアカシアが挙げられるが、これらに限定されない。非水性ビヒクルとしては、食用油、アーモンド油、分割ココナツ油、油性エステル、プロピレングリコール、およびエチルアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。防腐剤としては、p - ヒドロキシ安息香酸メチルまたはp - ヒドロキシ安息香酸プロピル、およびソルビン酸が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる材料や、処理技術などは、Remington's Pharmaceutical SciencesのPart 5、21版、2005、University of the Sciences in Philadelphia、Lippincott Williams & WilkinsのPart 5に記載されており、その内容は参照することにより本明細書に組み込まれる。

【0097】

本発明の固体組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤または薬用ドロップの形態であってもよい。例えば、経口投与用の錠剤およびカプセルは、限定されないが、結合剤、フィラー、滑沢剤、崩壊剤および湿潤剤のような従来の賦形剤を含有していてもよい。結合剤としては、シロップ、アカシア、ゼラチン、ソルビトール、トラガカント、デンプン粘液およびポリビニルピロリドンが挙げられるが、これらに限定されない。フィラーとしては、ラクトース、糖、微結晶性セルロース、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、およびソルビトールが挙げられるが、これらに限定されない。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコール、およびシリカが挙げられるが、これらに限定されない。崩壊剤としては、ジャガイモデンプン、およびデンプングリコール酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。湿潤剤としては、ラウリル硫酸ナトリウムが挙げられるが、これに限定されない。錠剤は、当該技術分野でよく知られた方法によってコーティングされてもよい。

【0098】

注射用組成物は、典型的には、注射可能な滅菌生理食塩水、リン酸緩衝化食塩水または当該技術分野で既知の他の注射可能な担体に基づくものである。

【0099】

本発明の組成物は、坐剤として製剤化されてもよく、この坐剤は、限定されないが、ココアバターまたはグリセリドのような坐剤用基剤を含有していてもよい。本発明の組成物は、吸入用に製剤化されてもよく、限定されないが、乾燥粉末として投与することが可能な溶液、懸濁物、もしくはエマルションのような形態、または、ジクロロジフルオロメタンもしくはトリクロロフルオロメタンのような噴射剤を用いたエアロゾルの形態であってもよい。本発明の組成物は、限定されないが、クリーム、軟膏、ローション、ペースト、医療用硬膏、パッチまたは膜のような、水性または非水性のビヒクルを含む経皮製剤として製剤化されてもよい。

【0100】

本発明の組成物は、非経口（限定されないが、注射または連続的な輸液による）投与用に製剤化されてもよい。注射用製剤は、油性または水性ビヒクルの懸濁物、溶液またはエマルションの形態であってもよく、限定されないが、懸濁剤、安定化剤、および分散剤のような配合剤を含有してもよい。組成物は、限定されないが、病原菌を含まない滅菌水のような適切なビヒクルを用いて再構築するための粉末形態で与えられてもよい。

【0101】

本発明の組成物は、デポー製剤として製剤化されてもよく、移植または筋肉内注射によって投与されてもよい。この組成物は、適切なポリマー材料または疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルションとして）、イオン交換樹脂を用いて製剤化されてもよく、または、難溶性の誘導体（例えば、難溶性の塩）として製剤化されてもよい。

10

【0102】

本発明の組成物は、リポソーム製剤として製剤化されてもよい。リポソーム製剤は、目的の細胞または角質層を通過し、細胞膜と融合し、リポソームの内容物を細胞に運びリポソームを含んでいてもよい。他の適切な配合物は、ニオソームを使用してもよい。ニオソームは、リポソームとよく似た脂質小胞であり、主に非イオン性脂質で構成される膜を有し、角質層を通過して化合物を運ぶのに有効な形態も存在する。

【0103】

本発明の化合物は、徐放形態で投与されてもよく、または徐放薬物送達系から投与されてもよい。代表的な徐放性材料の記載は、Remington's Pharmaceutical Sciencesに収録されている材料中に見いだすこともできる。

20

【0104】

投与態様

本発明の組成物は、限定されないが、経口、非経口、舌下、経皮、経膈、経直腸、経粘膜、局所的、吸入によって、口腔もしくは経鼻投与によって、またはこれらの組み合わせを含む任意の方法で投与されてもよい。非経口投与としては、静脈内、動脈内、腹膜内、皮下、筋肉内、髄腔内、関節内が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の組成物は、インプラントの形態で投与されてもよく、これにより、組成物をゆっくりと放出させることができ、さらに、ゆっくりと制御された静脈輸液を行うことができる。好ましい実施形態では、本発明のアミノピリジン誘導体は、経口投与される。

30

【0105】

本発明を以下の実施例によってさらに説明するが、決して本発明の範囲を限定することを意図したものではない。

【0106】

単回投薬または複数回投薬として個人に投与される投薬量は、薬物動態特性、患者の病状および特徴（性別、年齢、体重、健康状態、身長）、症状の程度、現在行っている治療、治療頻度、および望ましい効果といったさまざまな因子に基づいて変わるだろう。

【0107】

組み合わせ

本発明によれば、本発明のアミノピリジン誘導体およびその医薬製剤を単独で投与してもよく、あるいは、マラリア治療に有用な補助剤、例えば、マラリアの治療および/または予防に有用な物質、例えば、限定されないが、アルテムエーテル、クロロキン、メフロキン、キニーネ、アトバコン/プログアニル、ドキシサイクリン、ヒドロキシクロロキン、ハロファントリン、ピリメタミン-スルファドキシシン、およびピペラキンのような補助剤と組み合わせで投与してもよい。

40

【0108】

本発明は、本発明のアミノピリジン誘導体またはその医薬製剤の投与を包含し、アミノピリジン誘導体またはその医薬製剤は、マラリアの治療に有用な他の治療計画または補助剤（例えば、複数の投薬計画）の前に、それと同時に、または連続して、有効な量で、個人に投与される。前記補助剤と同時に投与されるアミノピリジン誘導体またはその医薬製

50

剤は、同じ組成物または異なる組成物で投与されてもよく、同じ投与経路または異なる投与経路で投与されてもよい。

【0109】

患者

一つの実施形態において、本発明における患者は、マラリアを患う患者である。

【0110】

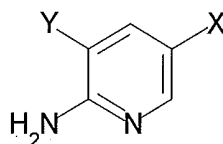
別の実施形態では、本発明における患者は、プラスモディウムに感染するリスクが高い患者である。

【0111】

本発明の使用

一つの実施形態において、本発明は、マラリアを治療または予防する医薬組成物を調製するための、式(I)のアミノピリジン誘導体：

【化1】



(I)

(式中、XおよびYは、各々独立して、場合により置換されていてもよいアリール、場合により置換されていてもよいヘテロアリールから選択される。)

ならびにその互変異性体、幾何異性体、光学的に活性な形態、医薬的に許容される塩または錯体、および医薬的に活性な誘導体の使用を提供する。

【0112】

さらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Xは、場合により置換されていてもよいアリール、例えば、場合により置換されていてもよいフェニル（例えば、4-メチルスルホニルフェニル、2,6-メチルフェノール、4-メタノールフェニル、フェノール、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イルフェニル、1H-ピラゾール-1-イルフェニルのような、場合により置換されていてもよいスルホニルフェニル）である。

【0113】

さらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Xは、場合により置換されていてもよいスルホニルフェニル、例えば、場合により置換されていてもよいC₁~C₆アルキルスルホニルフェニル（例えば、4-メチルスルホニルフェニル、3-メチルスルホニルフェニル、3-フルオロ-4-メチルスルホニルフェニル）、場合により置換されていてもよいスルホンアミドフェニル（例えば、N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド、モルホリノベンゼンスルホンアミド、N-メチルピペラジンベンゼンスルホンアミド、N-シクロプロピルベンゼンスルホンアミド、N-メチルベンゼンスルホンアミド、ベンゼンスルホンアミド）、場合により置換されていてもよいフェニルアミド（例えば、N,N-ジメチルベンズアミド、N-メチルベンズアミド、N-シクロプロピルベンズアミド、2-モルホリノエチルベンズアミド、ベンズアミド、エチルベンズアミド、4-(アミノメチル)チアゾール-2-イルベンズアミド、3-ヒドロキシプロピルベンズアミド）、場合により置換されていてもよいアミノスルホニルフェニル（例えば、メチルスルホンアミドフェニル）、場合により置換されていてもよいカルボニルフェニル（例えば、モルホリノメタノンフェニル、安息香酸、4-メチルピペラゾン-1-イルメタノン）から選択される、場合により置換されていてもよいフェニルである。

【0114】

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Xは、場合により置換されていてもよいヘテロアリール、例えば、場合により置換されていてもよいピリジン（例えば、6-メトキシピリジン-3-イル、2-メトキシピリジン-5-イル、

10

20

30

40

50

6 - モルホリノピリジン - 3 - イル)、および場合により置換されていてもよいピラゾールである。

【0115】

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Xは、場合により置換されていてもよいベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(例えば、ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール - 6 - イル)、場合により置換されていてもよいインダゾール(例えば、1 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル)、場合により置換されていてもよいキノリン(例えば、キノリン - 6 - イル)、場合により置換されていてもよいイミダゾール(例えば、5 - H - イミダゾ[1,2,a] - 6 - イル)から選択される。

10

【0116】

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Xは、場合により置換されていてもよいイミダゾール(例えば、5 - H - イミダゾ[1,2,a] - 6 - イル)である。

【0117】

さらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Yは、場合により置換されていてもよいアール、例えば、場合により置換されていてもよいフェニル(例えば、3 - トリフルオロメチルフェニル、フェノール、2 - メトキシフェノール、4 - メチルピペラジン - 1 - イルフェニル、場合により置換されていてもよいスルホニルフェニル、4 - シアノフェニル、3 - シアノフェニル、3 - トリフルオロメトキシフェニル、4 - トリフルオロメトキシフェニル、2 - クロロ - 4 - トリフルオロメチルフェニル、2 - ピロリジン - 1 - イルエトキシフェニル、4 - モルホリノフェニル、1H - ピラゾール - 1 - イルフェニル、p - トリル、4 - トリフルオロメチルフェニル)である。

20

【0118】

さらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Yは、場合により置換されていてもよいシアノフェニル、場合により置換されていてもよいメトキシフェニル(例えば、3 - トリフルオロメトキシフェニル、4 - トリフルオロメトキシフェニル)、場合により置換されていてもよいヘテロアールフェニル(例えば、1H - ピラゾール - 1 - イルフェニル)、場合により置換されていてもよいC₁ ~ C₆アルキルフェニル(例えば、p - トリル、4 - トリフルオロメチルフェニル)、場合により置換されていてもよいスルホニルフェニル、例えば、場合により置換されていてもよいC₁ ~ C₆アルキルスルホニルフェニル(例えば、4 - メチルスルホニルフェニル)、および場合により置換されたフェニルアミド(例えば、2 - アミノベンズアミド、N - メチルベンズアミド、2 - ヒドロキシエチルベンズアミド、ベンズアミド、2 - ジメチルアミノアセトアミドフェニル、2 - ヒドロキシエチルベンズアミド)から選択される、場合により置換されていてもよいフェニルである。

30

【0119】

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Yは、場合により置換されていてもよいヘテロアール、例えば、場合により置換されていてもよいピリジン(例えば、ピリジン - 3 - イル、2 - メトキシピリジン - 3 - イル、2 - メトキシピリジン - 5 - イル、3 - メトキシピリジン - 4 - イル、6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル、2 - メチルピリジン - 5 - イル、3 - メチルピリジン - 5 - イル、2 - トリフルオロメチルピリジン - 5 - イル、2 - トリフルオロメチルピリジン - 4 - イル、2 - フルオロピリジン - 5 - イル、ピリジン - 2 - イルメタノール、3 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 5 - イル、2 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 5 - イル、2 - モルホリノピリジン - 5 - イル、2 - メチルスルホニルピリジン - 5 - イル、ピリジン - 2 - イルアセトアミド)、場合により置換されていてもよいピリミジン(例えば、2 - メトキシピリミジン - 5 - イル、ピリミジン - 2 - アミン)、および場合により置換されていてもよいピラゾールである。

40

【0120】

50

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Yは、場合により置換されていてもよいヘテロアリアル、例えば、場合により置換されていてもよいピリジン（例えば、ピリジン - 3 - イル、2 - メトキシピリジン - 3 - イル、2 - メトキシピリジン - 5 - イル、3 - メトキシピリジン - 4 - イル、6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル、2 - メチルピリジン - 5 - イル、3 - メチルピリジン - 5 - イル、2 - トリフルオロメチルピリジン - 5 - イル、2 - トリフルオロメチルピリジン - 4 - イル、2 - フルオロピリジン - 5 - イル、ピリジン - 2 - イルメタノール、3 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 5 - イル、2 - ピロリジン - 1 - イルピリジン - 5 - イル、2 - モルホリノピリジン - 5 - イル、2 - メチルスルホニルピリジン - 5 - イル、ピリジン - 2 - イルアセトアミド）、場合により置換されていてもよいピリミジン（例えば、2 - メトキシピリミジン - 5 - イル、ピリミジン - 2 - アミン）、場合により置換されていてもよいフラニル（例えば、フラン - 3 - イル）、場合により置換されていてもよいキノキサリン（例えば、3 - キノキサリン - 7 - イル）、場合により置換されていてもよいイミダゾリル（例えば、3 - H - イミダゾ [1 , 2 , a] - 6 - イル）、場合により置換されていてもよいイソキノリニル（例えば、イソキノリン - 5 - イル）、場合により置換されていてもよいキノリニル（例えば、3 - キノリン - 6 - イル）、場合により置換されていてもよいベンゾチアゾリル（例えば、2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル）、および場合により置換されていてもよいベンゾオキサジアゾリル（例えば、3 - ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル）、場合により置換されたピラゾールである。

10

【 0 1 2 1 】

20

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Yは、場合により置換されていてもよいピリジンである。

【 0 1 2 2 】

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Yは、場合により置換されていてもよいピリミジンである。

【 0 1 2 3 】

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Yは、場合により置換されていてもよいキノリニルである。

【 0 1 2 4 】

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Xは、場合により置換されていてもよいスルホニルフェニル、例えば、場合により置換されていてもよいC₁ ~ C₆ アルキルスルホニル、場合により置換されていてもよいスルホンアミドフェニル、場合により置換されていてもよいフェニルアミド、場合により置換されていてもよいカルボニルフェニルから選択される、場合により置換されていてもよいフェニルであり、かつYは、場合により置換されていてもよいピリジンである。

30

【 0 1 2 5 】

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Xは、場合により置換されていてもよいスルホニルフェニル、例えば、場合により置換されていてもよいC₁ ~ C₆ アルキルスルホニルフェニル、場合により置換されていてもよいスルホンアミドフェニル、場合により置換されていてもよいフェニルアミド、場合により置換されていてもよいカルボニルフェニルから選択される、場合により置換されていてもよいフェニルであり、かつYは、場合により置換されていてもよいシアノフェニル、場合により置換されていてもよいメトキシフェニル、場合により置換されていてもよいヘテロアリアルフェニル、場合により置換されていてもよいC₁ ~ C₆ アルキルフェニル、場合により置換されていてもよいスルホニルフェニル、例えば、場合により置換されていてもよいC₁ ~ C₆ アルキルスルホニルフェニル、場合により置換されていてもよいフェニルアミドから選択される、場合により置換されていてもよいフェニルである。

40

【 0 1 2 6 】

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Xは、場合により置換されていてもよいスルホニルフェニル、例えば、場合により置換されていてもよ

50

いC₁ ~ C₆ アルキルスルホニルフェニル、場合により置換されていてもよいスルホンアミドフェニル、場合により置換されていてもよいフェニル、場合により置換されていてもよいカルボニルフェニルから選択される、場合により置換されていてもよいフェニルであり、かつYは、場合により置換されていてもよいピリジンである。

【0127】

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Xは、場合により置換されていてもよいスルホニルフェニル、例えば、場合により置換されていてもよいC₁ ~ C₆ アルキルスルホニルフェニル、場合により置換されていてもよいスルホンアミドフェニル、場合により置換されていてもよいフェニル、場合により置換されていてもよいカルボニルフェニルから選択される、場合により置換されていてもよいフェニルであり、かつYは、場合により置換されていてもよいキノリニルである。

10

【0128】

別のさらなる実施形態では、本発明は、本発明の使用を提供し、ここで、Xは、場合により置換されていてもよいイミダゾリルであり、かつYは、場合により置換されていてもよいピリジンである。

【0129】

特定の実施形態では、本発明のアミノピリジン誘導体としては、特に、以下の群から選択されるものが挙げられる：

3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン；

20

5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

3 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] フェノール；

4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール；

4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] フェノール；

4 - [2 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール；

30

4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジメチルフェノール；

[4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル] メタノール；および

4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] フェノール。

【0130】

別の特定の実施形態では、本発明のアミノピリジン誘導体としては、特に、以下の群から選択されるものが挙げられる：

3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン；

40

5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

3 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] フェノール；

4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] - 2 - メトキシフェノール；

4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 3 - イル] フェノール；

4 - [2 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - 2

50

- メトキシフェノール；
- 4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] - 2 , 6 - ジメチルフェノール；
- [4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] フェニル] メタノール；
- 4 - [6 - アミノ - 5 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] フェノール；
- (N , N - ジメチル) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド；
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N 10
, N - ジメチルベンズアミド；
- 5 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 3 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル]
ピリジン - 2 - アミン；
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン -
2 - アミン；
- (モルホリノ) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン
- 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド；
- 3 , 5 - ジ (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン；
- (N - メチルピペラジン) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル)
ピリジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド； 20
- 3 , 5 - ジ - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；
- 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [3 - (メチルスルホニル) フェニル]
ピリジン - 2 - アミン；
- (N - メチル) { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン
- 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド；
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
- メチルベンズアミド；
- { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] フェ
ニル } (モルホリノ) メタノン；
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベン 30
ズアミド；
- 4 - [6 - アミノ - 5 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル] 安息
香酸；
- N - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル
] ベンゼン } メチルスルホンアミド；
- 4 - [6 - アミノ - 5 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル] - N
- (3 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド；
- 5 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシ
ピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン；
- N - シクロプロピル - { 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピ 40
リジン - 5 - イル] ベンゼン } スルホンアミド；
- 5 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 3 - (2 - メトキシピリジン
- 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン；
- 3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 6
- イル) ピリジン - 2 - アミン；
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
- シクロプロピルベンズアミド；
- 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N
- (2 - モルホリノエチル) ベンズアミド；
- 3 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベン 50

ズアミド；

3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン；

5 - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン；

3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン；

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] ベンズアミド； 10

5 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン；

{ 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - カルバモイルフェニル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (モルホリノ) メタノン；

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンズアミド；

[4 - (2 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド] (モルホリノ) メタノン；

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド； 20

4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - ベンズアミド) ピリジン - 5 - イル] ベンズアミド；

{ 4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メタノン；

4 - [2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル] - N - [4 - (アミノメチル) チアゾール - 2 - イル] ベンズアミド；

{ 4 - [2 - アミノ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 5 - イル] フェニル } (モルホリノ) メタノン；

3 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン； 30

5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン；

4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンゾニトリル；

3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンゾニトリル；

4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド；

4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } - N - メチルベンズアミド； 40

3 - (H - イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

3 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (キノキサリン - 7 - イル) ピリジン - 2 - アミン；

3 - (フラン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン；

3 - [4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン； 50

- 3 - (3 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 5 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - モルホリノピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (2 - メチルピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 5 - イル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - { 4 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] フェニル } - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (4 - モルホリノフェニル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - [4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル } ベンズアミド ;
- 3 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 3 - (イソキノリン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (キノリン - 6 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - p - トリルピリジン - 2 - アミン ;
- { 5 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } メタノール ;
- 3 - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- N - { 4 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イル] フェニル } - 2 - (ジメチルアミノ) アセトアミド ;
- 3 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
- 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - [2 - (メチルスルホニル) ピリジン - 5 - イル] ピリジン - 2 - アミン ;
- N - { 5 - [2 - アミノ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 3 - イル] ピリジン - 2 - イル } アセトアミド ;
- 3 - (ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル) - 5 - [4 - (メチル

10

20

30

40

50

スルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン;
 3-{2-アミノ-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-3-イル}-
 N-(2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド;
 3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン;
 3-(3-メチルピリジン-5-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン;および
 5-[3-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-2-アミン。

【0131】

10

別の特定の実施形態では、薬剤として使用するための、4-[2-アミノ-5-(4-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-イル]フェノールではない、本発明のアミノピリジンが提供される。

【0132】

別の実施形態では、本発明は、患者におけるマラリアを予防または治療する方法を提供する。この方法は、本発明のアミノピリジン誘導体、またはその医薬的に許容される塩もしくは錯体、またはその医薬的に活性な誘導体、またはその医薬製剤を、それを必要とする患者に有効量投与することを含んでなる。

【0133】

別の実施形態では、本発明は、マラリアの治療または予防に使用するための、本発明のアミノピリジン誘導体、およびその医薬的に許容される塩または錯体、およびその医薬的に活性な誘導体を提供する。

20

【0134】

別の実施形態では、本発明は、アミノピリジン誘導体をマラリアの治療に有用な補助剤と組み合わせて投与する、本発明のアミノピリジン誘導体の使用、または本発明の方法を提供する。

【0135】

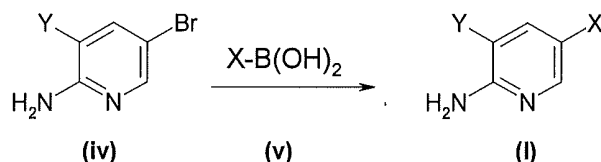
別の実施形態では、本発明は、マラリアの治療に有用な補助剤と組み合わせる、本発明のアミノピリジン誘導体を含んでなる医薬組成物を提供する。

【0136】

30

別の実施形態では、本発明は、式(iv)の置換された5-ブロモピリジン-2-アミン誘導体と、式(v)のホウ酸とを、鈴木反応条件下で反応させ、式(I)の化合物に導く工程を含んでなる、本発明のアミノピリジン誘導体の調製方法を提供する。

【化2】



15

(式中、XおよびYは、本明細書に記載しているとおりのものである。)

40

【0137】

本発明のさらなる態様では、上記式(iv)(ここで、Yは本明細書に定義されるとおりのものである。)の置換された5-ブロモピリジン-2-アミン誘導体が、下記:

3-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ピリジル)フェノール;
 4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ピリジル)-2-メトキシ-フェノール;
 4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ピリジル)フェノール;
 4-(2-アミノ-5-ブロモ-3-ピリジル)-2-メトキシ-フェノール;
 5-ブロモ-3-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]ピリジン-2-アミン;
 5-ブロモ-6'-メトキシ-3,3'-ビピリジン-2-アミン;

50

5 - プロモ - 3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - プロモ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - プロモ - 6 ' - メチル - 3 , 3 ' - ビピリジン - 2 - アミン ;
 4 - (2 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド ; および
 5 - プロモ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン
 からなる群から選択される、本発明の方法が提供される。

【 0 1 3 8 】

別の実施形態では、本発明は、以下の群 :

3 - (2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - ピリジル) フェノール ; 10
 4 - (2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - ピリジル) - 2 - メトキシ - フェノール ;
 4 - (2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - ピリジル) フェノール ;
 4 - (2 - アミノ - 5 - プロモ - 3 - ピリジル) - 2 - メトキシ - フェノール ;
 5 - プロモ - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - プロモ - 6 ' - メトキシ - 3 , 3 ' - ビピリジン - 2 - アミン ;
 5 - プロモ - 3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - プロモ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン ;
 5 - プロモ - 6 ' - メチル - 3 , 3 ' - ビピリジン - 2 - アミン ;
 4 - (2 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド ; および 20
 5 - プロモ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン
 から選択される式 (i v) (ここで、Y は本明細書に定義されるとおりのものである。)
 の中間体を提供する。

【 0 1 3 9 】

別の実施形態では、本発明は、式 (v i i i) の中間体であって、ここで、X が本明細書に定義されるとおりのものであり、かつ上記中間体が、3 - プロモ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 2 - アミンである、中間体を提供する。

【 0 1 4 0 】

別の実施形態では、本発明は、式 (i i i) または (v) の中間体であって、ここで、X および Y が本明細書に定義されるとおりのものであり、かつ上記中間体が、2 - アミノ - 6 ' - メトキシ - 3 , 3 ' - ビピリジン - 5 - イルホウ酸である、中間体を提供する。 30

【 0 1 4 1 】

本発明のアミノピリジンは、その互変異性体、その幾何異性体、エナンチオマー、ジアステレオマーとしてのその光学的に活性な形態、およびそのラセミ体、ならびにその医薬的に許容される塩、錯体、プロドラッグおよび代謝物を含む。

【 0 1 4 2 】

本明細書に引用した参考文献は、参照することによりその全体が本明細書に組み込まれる。本発明は、本明細書に記載された特定の実施形態によってその範囲が限定されるものではなく、特定の実施形態は、本発明の個々の態様の一つの説明であるものとされ、機能的に等価な方法および構成要素は、本発明の範囲内にある。実際に、本発明の種々の改変は、本明細書に示され、記載されているものに加え、上記記載から当業者には明らかになるだろう。このような改変は、添付の特許請求の範囲に含まれるものである。 40

【 0 1 4 3 】

本発明の化合物の合成

アミノピリジン誘導体は、当業者なら知っている方法および手順を用い、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。典型的な又は好ましい実験条件 (すなわち、反応温度、時間、試薬のモル数、溶媒など) が与えられている場合に、特に明記しない限り、他の実験条件を使用してもよいことも理解されるだろう。最適な反応条件は、使用する特定の反応物質または溶媒によって変わるであろうが、このような条件は、通常の最適化 50

手順を用いて当業者が決定することができる。

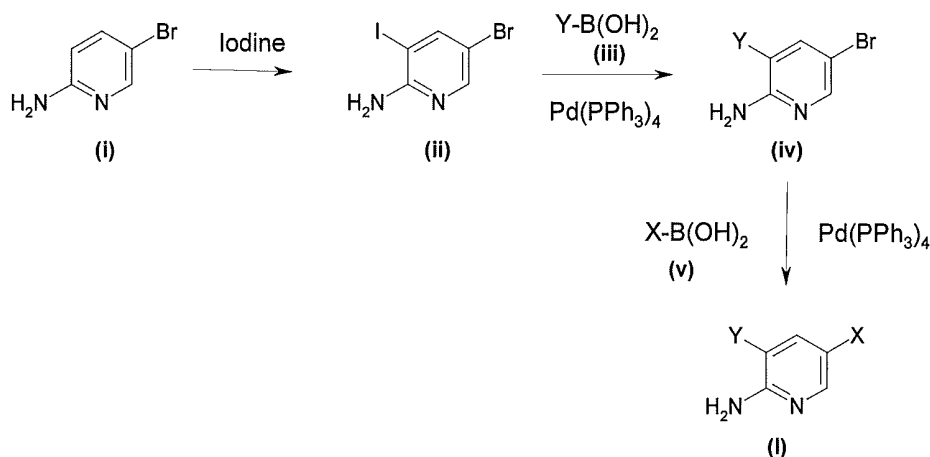
【0144】

式(I)の化合物を得るための一般的な合成アプローチを以下のスキーム1に示す。式(I)のアミノピリジン誘導体(ここで、置換基XおよびYは、上記に定義されるとおりのものである。)は、特注または市販の式(i)の5-ブロモピリジン-2-アミン、式(ii)の5-ブロモ-3-ヨードピリジン-2-アミン、式(iii)または(v)のホウ酸、式(iv)の置換された5-ブロモピリジン-2-アミン誘導体から、以下のスキーム1に概要が説明される合成経路にしたがって、1~3の化学工程で調製されてもよい。

【化3】

10

スキーム 1



20

【0145】

DMSOなどの溶媒中で、式(i)のピリジンをヨウ素で処理し、加熱し、式(ii)のピリジンを得て、次いで、鈴木反応条件下、これを式(iii)のホウ酸と反応させ(Miyauraら、1995、Chem. Rev.、95(7)、pp2457~2483)、式(iv)の置換された5-ブロモピリジン-2-アミン誘導体を導き、次いで、鈴木反応条件下、これを式(v)のホウ酸と反応させ、式(I)の化合物を導く。

30

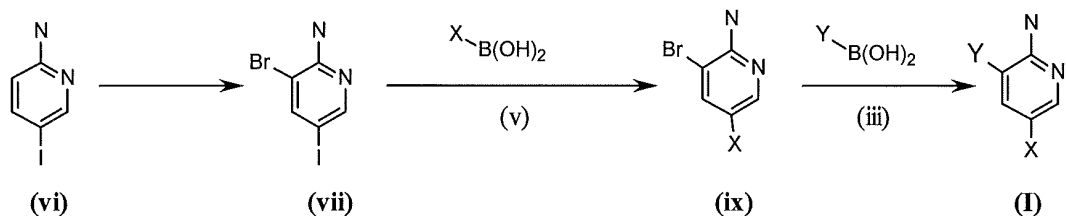
【0146】

または、式(I)の化合物を、以下のスキーム2に示すように得ることができる。

【化4】

10

スキーム 2



40

【0147】

アセトニトリルなどの溶媒中で、式(vi)のピリジンを臭素化剤(例えば、N-ブロモスクシンイミド)で処理し、式(vii)のピリジンを得て(Zhangら、2004、J. Med. Chem. 47、pp2453~2465)、次いで、鈴木反応条件下、これを式(v)のホウ酸と反応させ(Miyauraら、1995、Chem. Rev.、95(7)、pp2457~2483)、式(ix)の置換された3-ブロモピリジン-2-アミン誘導体を導き、次いで、鈴木反応条件下、これを式(iii)のホウ酸と反応させ、式(I)の化合物を導く。

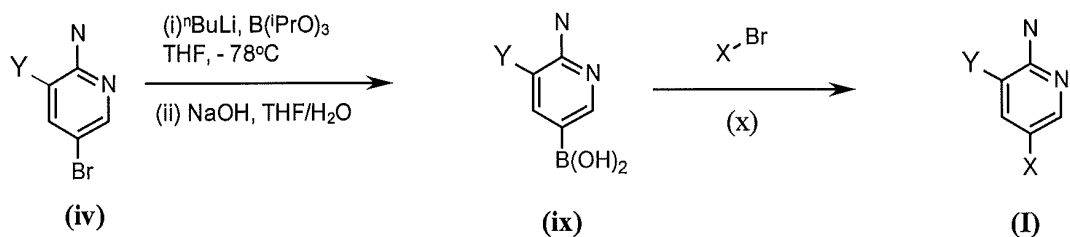
【0148】

50

または、式 (I) の化合物 (特に、Y はメトキシピリジンである。) を、以下のスキーム 3 に示すように、式 (iv) の中間体 (Y はメトキシピリジンである。) から得ることができる。

【化 5】

スキーム 3



10

【0149】

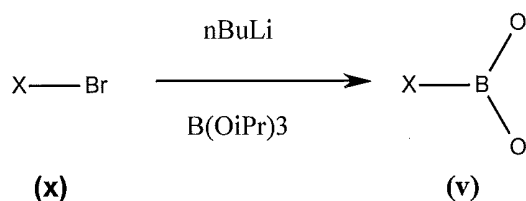
テトラヒドロフランなどの溶媒中で、式 (iv) のピリジン を -78°C まで冷却し、 n -ブチルリチウムおよびホウ酸トリイソプロピルで処理し、式 (ix) のホウ酸を得て、次いで、鈴木反応条件下、これを式 (x) のホウ酸と反応させ (Miyaura ら、1995、Chem. Rev.、95 (7)、pp 2457 ~ 2483)、式 (I) の化合物を導く。

【0150】

スキーム 1 または 2 で、本発明の化合物の合成に用いられるホウ酸は、市販されているか、または以下のスキーム 4 および 5 に記載の一般的な経路に従って調製することができた。

【化 6】

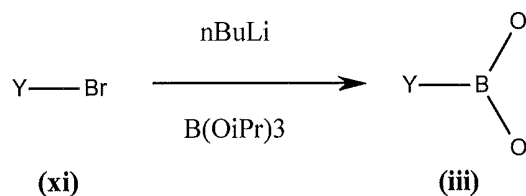
スキーム 4



30

【化 7】

スキーム 5



40

【0151】

ホウ酸の合成例は、Preparation and Applications in Organic Synthesis and Medicine、Dennis G. Hall (編集者)、ISBN: 978-3-527-30991-7 にも記載されている。テトラヒドロフランなどの溶媒中で、式 (x) または式 (xi) の臭化物を -78°C まで冷却し、 n -ブチルリチウムおよびホウ酸トリイソプロピルで処理し、それぞれ式 (v) または式 (iii) のホウ酸を得る。

【0152】

上記合成方法が、本発明のアミノピリジン誘導体および/または必要な中間体を得るの

50

に適用できないときは、当業者が知っている適切な調製方法を使用するとよい。一般的に、任意の個々のアミノピリジン誘導体の合成経路は、各分子の特定の置換基、必要な中間体の入手容易性によって変わり、当業者ならこのような因子も理解するであろう。保護および脱保護の方法は、Philip J. Kocienski、「Protecting Groups」、Georg Thieme Verlag Stuttgart、2005、およびTheodora W. GreeneおよびPeter G. M. Wuts、「Protective Groups in Organic Synthesis」、Wiley Interscience、第4版、2006を参照されたい。本発明の化合物は、適切な溶媒のエバポレーションから結晶化によって、溶媒分子と会合した状態で単離することができる。アミノピリジン誘導体の医薬的に許容される酸付加塩は従来の方法で調製してもよい。例えば、遊離塩基の溶液を、希釈せずに、または適切な溶液中で、適切な酸で処理してもよく、得られた塩を、濾過によって、または反応溶媒を真空状態でエバポレーションすることによって単離してもよい。医薬的に許容される塩基付加塩は、アミノピリジン誘導体溶液を適切な塩基で処理することによって、同様の方法で得てもよい。両方の種類の塩を作成してもよく、またはイオン交換樹脂法を用いて相互変換してもよい。

10

【0153】

以下、いくつかの実施例によって本発明を説明するが、実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0154】

20

以下の省略形は、それぞれ以下の定義を指す。

equiv. (当量)、mL (ミリリットル)、g (グラム)、h (時間)、mmol (ミリモル)、ng (ナノグラム)、APCI (大気圧化学イオン化)、RT (室温)、DCM (ジクロロメタン)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DAPI (4, 6 ジアミジノ - 2 - フェニルインドール)、HTS (ハイスループットスクリーニング)、IR (赤外線)、LC (液体クロマトグラフィー)、MS (質量分析)、MHz (メガヘルツ)、NMR (核磁気共鳴)、TLC (薄層クロマトグラフィー)、UV (紫外線)。

【0155】

本発明の化合物を、Symyx (登録商標) Draw (Version 3.2) プログラムを用い、IUPAC 基準に従って命名した。

30

【0156】

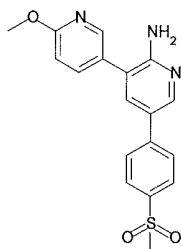
以下に記載する実施例に与えられるMS、NMR、IRデータは、以下のように得られる。質量スペクトル：Waters ZQ API MSシステム+Binary HPLCシステムにUVダイオードアレイ検出器を取り付けた； H^1 NMRスペクトルおよび C^{13} NMRスペクトルは、他の記載がない限り、Varian Mercury-300 (300 MHz) またはBruker Advance III 400 (400 MHz) にUltra Shield 400 Plus 磁気分光光度計を取り付け、 $CDCl_3$ 溶液で測定し、化学シフトは、 H^1 および C^{13} NMRの内部標準として溶媒シグナルからの低磁場 (ppm) として記録する。赤外線スペクトルは、Perkin-Elmer Paragon 1000 FT-IR 分光光度計で、溶媒としてDCMを用いて記録した。TLCは、Merck 60 F254 シリカプレートで実施し、UV光によって可視化した。Merck Kieselgel 60 (粒径70~230メッシュ) のシリカを用い、重力下で、ウェットフラッシュクロマトグラフィーによって化合物を精製した。

40

【0157】

実施例 1 : 3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン (1) の合成

【化 8】



(1)

10

N_2 下、5 - ブロモ - 3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン (1 . 4 4 g、5 . 1 4 m m o l)、4 - (メチルスルホニル) フェニルホウ酸 (1 . 0 8 g、5 . 4 0 m m o l、1 . 0 5 e q u i v .)、および $Pd(PPh)_3$ (3 0 0 m g、5 m o l %) のジオキサン (1 5 m L) 懸濁物に、 K_2CO_3 水溶液 (1 M、5 . 4 m L) を加えた。反応混合物を 1 2 0 で 1 4 時間攪拌し、 H_2O (5 0 m L) に注ぎ、 $EtOAc$ で抽出した (1 0 0 m L \times 3 回)。混合された有機相を、塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / $EtOAc$ 、2 / 8) で精製し、3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (4 - メチルスルホニルフェニル) ピリジン - 2 - アミン (1) (1 . 9 2 g、6 5 %) を淡黄色固体として得た。IR (薄膜 / cm^{-1}) : ν_{max} 3 3 7 8 , 1 5 9 4 , 1 3 0 1 , 1 1 4 8。 1H NMR (4 0 0 M H z , $CDCl_3$) : 8 . 3 4 (d , 1 H , $J = 2 . 0$ H z) , 8 . 2 6 (d , 1 H , $J = 2 . 0$ H z) , 7 . 9 7 (d , 2 H , $J = 8 . 4$ H z) , 7 . 7 0 (d , 2 H , $J = 8 . 4$ H z) , 7 . 6 9 (d , 1 H , $J = 8 . 4$ H z) , 7 . 5 8 (d , 1 H , $J = 2 . 0$) , 6 . 8 6 (d , 1 H , $J = 8 . 4$ H z) , 4 . 8 0 (bs , 2 H) , 3 . 9 8 (s , 3 H) , 3 . 0 6 (s , 3 H)。 ^{13}C NMR (1 0 0 M H z , $CDCl_3$) : 1 6 4 . 1 6 , 1 5 6 . 3 0 , 1 4 6 . 9 4 , 1 4 6 . 8 2 , 1 4 5 . 5 7 , 1 4 3 . 3 4 , 1 3 9 . 0 2 , 1 3 8 . 8 6 , 1 3 6 . 9 2 , 1 2 8 . 1 7 , 1 2 6 . 8 4 , 1 2 5 . 8 4 , 1 1 8 . 8 8 , 1 1 1 . 4 9 , 5 3 . 6 7 , 4 4 . 6 2。

20

【 0 1 5 8 】

30

対応する出発物質を以下のように調製した。

5 - ブロモピリジン - 2 - アミン (5 . 0 0 g、2 8 . 9 m m o l) の $DMSO$ (3 0 m L) 溶液に I_2 (8 . 8 1 g、3 4 . 7 m m o l、1 . 2 e q u i v .) を加え、得られた混合物を 1 0 0 ° で 4 時間攪拌した。2 5 で 1 2 時間放置した後、反応混合物を飽和 $Na_2S_2O_5$ 水溶液 (2 0 m L) に注ぎ、 $EtOAc$ で抽出した (5 0 m L \times 3 回)。混合された有機相を、塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、真空状態で濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / $EtOAc$ 、 $EtOAc$ 1 5 から 2 5 %) で精製し、5 - ブロモ - 3 - ヨードピリジン - 2 - アミン (4 . 0 0 g、4 6 %) を淡黄色固体として得た。 1H NMR (3 0 0 M H z , $CDCl_3$) : 8 . 0 7 (s , 1 H) , 7 . 9 8 (s , 1 H) , 5 . 0 5 (bs , 2 H)。

40

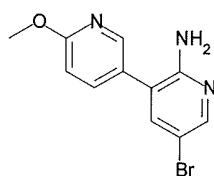
【 0 1 5 9 】

N_2 下、5 - ブロモ - 3 - ヨードピリジン - 2 - アミン (2 . 0 0 g、6 . 6 9 m m o l)、6 - メトキシピリジン - 3 - イルホウ酸 (1 . 1 2 g、7 . 3 2 m m o l、1 . 1 e q u i v .)、および $Pd(PPh)_3$ (3 8 0 m g、5 m o l %) のジオキサン (2 0 m L) 懸濁物に、 K_2CO_3 水溶液 (1 M、6 . 8 m L) を加えた。反応混合物を 1 2 0 で 1 4 時間攪拌し、 H_2O (6 5 m L) に注ぎ、 $EtOAc$ で抽出した (8 0 m L \times 3 回)。混合された有機相を、塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ で乾燥し、真空状態で濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / $EtOAc$ 、 $EtOAc$ 3 0 から 4 0 %) で精製し、中間体である 5 - ブロモ - 3 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピリジン - 2 - アミン (1 ') (式 i v) (9 9 3 m g、5 3 %) を

50

淡黄色固体として得た。

【化 9】



(1')

IR (薄膜 / cm^{-1}) : max 3316, 1605, 1449, 1287。H¹ 10
 NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.62 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.43 (s, 1H), 6.82 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.20 (bs, 2H), 3.97 (s, 3H)。C¹³ N
 MR (100 MHz, CDCl₃) : 164.18, 154.84, 147.34, 146.73, 140.29, 138.74, 125.22, 120.40, 111.47, 108.49, 53.67。

【0160】

実施例 2：本発明のさらなる化合物の合成

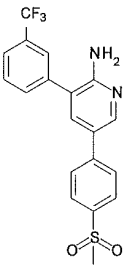
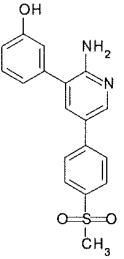
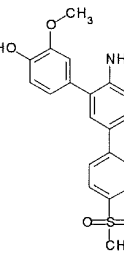
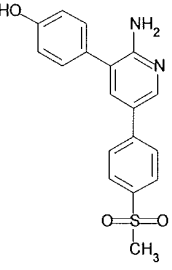
以下の第 1 表に列挙した下記化合物を、それぞれ実施例 1 に記載した手順と同様の手順、そして、対応する式 (iv) の中間体 (2') ~ (9') を用いて調製した。

20

【0161】

【表 1】

第1表

化合物	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺
2	5- (4-メチルスルホニルフェニル) - 3- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピリジン- 2-アミン		393
3	3- [2-アミノ-5- (4-メチル スルホニルフェニル) ピリジン- 3- イル] フェノール		341
4	4- [2-アミノ-5- (4-メチル スルホニルフェニル) ピリジン- 3- イル] - 2-メトキシフェノール		371
5	4- [2-アミノ-5- (4-メチル スルホニルフェニル) ピリジン- 3- イル] フェノール		341

【表 2】

化合物	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺
6	4- [2-アミノ-5- (6-メトキシピリジン-3-イル) ピリジン-3-イル] -2-メトキシフェノール		324
7	4- [6-アミノ-5- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] ピリジン-3-イル] -2, 6-ジメチルフェノール		389
8	[4- [6-アミノ-5- (6-メトキシピリジン-3-イル) ピリジン-3-イル] フェニル] メタノール		308
9	4- [6-アミノ-5- [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] ピリジン-3-イル] フェノール		361

【0163】

化合物 2 の解析データ: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.41 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.01 - 7.98 (m, 2H), 7.77 - 7.63 (m, 7H), 4.73 (bs, 2H), 3.08 (s, 3H)。

【0164】

式 (iv) の中間体 (ここで、Y は、詳細な説明に定義されるとおりのものである。) を使用した:

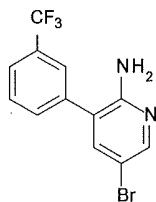
10

20

30

40

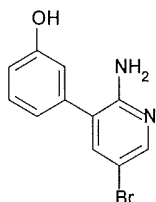
【化 1 0】



5 - ブロモ - 3 - [3 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン - 2 - アミン (2 ') ;

【化 1 1】

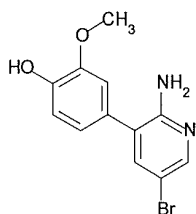
10



3 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ピリジル) フェノール (3 ') ;

【化 1 2】

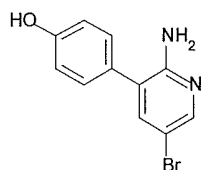
20



4 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ピリジル) - 2 - メトキシ - フェノール (4 ') ;

【化 1 3】

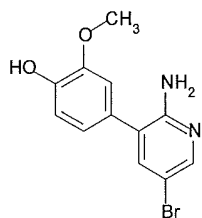
30



4 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ピリジル) フェノール (5 ') ;

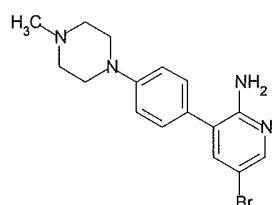
【化 1 4】

40



4 - (2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - ピリジル) - 2 - メトキシ - フェノール (6 ') ;

【化 1 5】

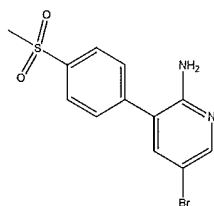


5 - ブロモ - 3 - [4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル] ピリジン - 2 -

50

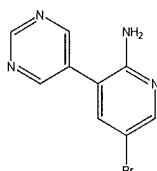
アミン (7 ') ;

【化 1 6】



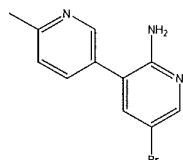
5 - ブロモ - 3 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン (8 ') 10
;

【化 1 7】



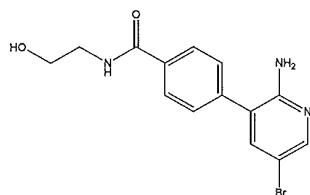
5 - ブロモ - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン (9 ') ;

【化 1 8】



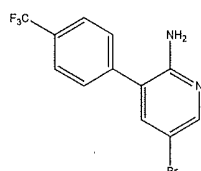
5 - ブロモ - 6 ' - メチル - 3 , 3 ' - ビピリジン - 2 - アミン (1 0 ') ;

【化 1 9】



4 - (2 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 3 - イル) - N - (2 - ヒドロキシエチル) ベンズアミド (1 1 ') ;

【化 2 0】



5 - ブロモ - 3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン (1 2 ') ;

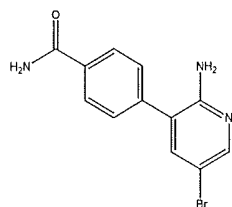
および

20

30

40

【化 2 1】

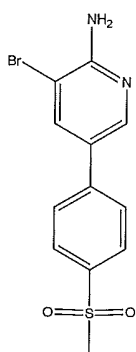


4 - (2 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 3 - イル) ベンズアミド (1 3 ') 。

【 0 1 6 5 】

式 (v i i i) の中間体 (ここで、X は、詳細な説明に定義されるとおりのものである) を使用した： 10

【化 2 2】



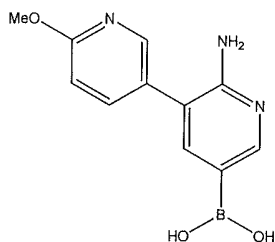
20

3 - ブロモ - 5 - (4 - (メチルスルホニル) フェニル) ピリジン - 2 - アミン (1 4 ') 。

【 0 1 6 6 】

式 (i i i) または (v) の中間体 (ここで、X および Y は、詳細な説明に定義されるとおりのものである。) を使用した：

【化 2 3】



30

2 - アミノ - 6 ' - メトキシ - 3 , 3 ' - ビピリジン - 5 - イルホウ酸 (1 5 ') 。

【 0 1 6 7 】

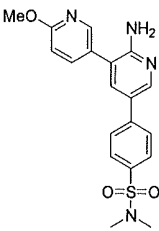
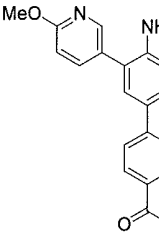
以下の第 2 表に列挙した下記化合物を、実施例 1 に記載した手順と同様の手順を用いて調製した。

【 0 1 6 8 】

40

【表 3】

第 2 表

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
10	(N, N-ジメチル) {4-[2-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-5-イル]ベンゼン} スルホンアミド		385	300MHz, CDC13; δ 8.32 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.28 (dd, 1H, J=2.4 & 0.9Hz), 7.84 (d, 2H, J=8.7Hz), 7.69 (m, 4H), 6.89 (dd, 1H, J=8.7 & 0.9Hz), 5.22 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H) & 2.74 (s, 6H)
11	4-[2-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-5-イル]-N, N-ジメチルベンズアミド		349	300MHz, CDC13; δ 8.31 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.27 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.70 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.59 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.55 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.48 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.86 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.88 (bs, 2H), 3.98 (s, 3H) & 3.09 (bs, 3H), 3.04 (bs, 3H)

10

20

【 0 1 6 9 】

【表 4】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
12	5-(2-メトキシピリジン-5-イル)-3-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		356	300MHz, CDCl ₃ ; δ 8.31 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.27 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.70 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.59 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.55 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.48 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.86 (d, 2H, J=8.4Hz), 4.88 (bs, 2H), 3.98 (s, 3H) & 3.09 (bs, 3H), 3.04 (bs, 3H)
13	5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-アミン		327	400MHz, DMSO-d ₆ ; δ 9.16 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.46 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.92 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.89 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.84 (d, 1H, 2.4Hz), 6.27 (s, 2H), 3.19 (s, 3H)
14	(モルホリノ){4-[2-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-5-イル]ベンゼン}スルホンアミド		427	300MHz, CDCl ₃ ; δ 8.33 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.27 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.79 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.70 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.67 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.60 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.87 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.94 (bs, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.74 (bt, 4H, J=4.8Hz) & 3.03 (bt, 4H, J=4.8Hz)
15	3,5-ジ(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-2-アミン		309	300MHz, DMSO-d ₆ ; δ 8.43 (dd, 1H, J=2.4 & 0.6Hz), 8.29 (dd, 1H, J=2.4 & 0.9 Hz), 8.27 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.97 (dd, 1H, J=8.7 & 2.7Hz), 7.84 (dd, 1H, J=8.7 & 2.7Hz), 7.61 (d, 1H, J=2.7Hz), 6.88 (m, 2H, J=7.8Hz), 5.71 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H) & 3.88 (s, 3H)
16	(N-メチルピペラジン){4-[2-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-5-イル]ベンゼン}スルホンアミド		440	300MHz, CDCl ₃ ; δ 8.35 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.29 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.79 (dt, 1H, J=8.7 & 1.8Hz), 7.72 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.67 (dt, 2H, J=8.7 & 1.8Hz), 7.56 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.88 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.71 (bs, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.10 (bt, 4H, J=5.1Hz), 2.53 (bt, 4H, J=5.1Hz) & 2.29 (s, 3H)

10

20

30

40

【表 5】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
17	3, 5-ジ- [4- (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン-2-アミン		403	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.48 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.03 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.97 (d, 2H, J=9.2Hz), 7.94 (d, 2H, J=9.2Hz), 7.84 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.81 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.17 (bs, 2H), 3.27 (s, 3H) & 3.23 (s, 3H)
18	3-(2-メトキシ ピリジン-5-イル)-5-[3-(メ チルスルホニル) フェニル] ピリジン- 2-アミン		356	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.41 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.31 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.15 (bt, 1H, J=1.6Hz), 8.03 (m, 1H), 7.86 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.82 (m, 1H), 7.77 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.68 (t, 1H, J=8.0Hz), 6.93 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.97 (bs, 2H), 3.92 (s, 3H) & 3.28 (s, 3H)
21	(N-メチル) {4- [2-アミノ-3- (2-メトキシピ リジン-5-イル) ピリジン-5-イル] ベンゼン} スル ホンアミド		371	400MHz, CDCl ₃ : δ 8.26 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.32 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.69 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.56 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.85 (d, 1H, J=8.8Hz), 4.81 (bq, 1H, J=5.2Hz), 4.76 (bs, 2H), 3.97 (s, 3H) & 2.68 (d, 3H, J=5.2Hz)
22	4-[2-アミノ- 3-(2-メトキシ ピリジン-5-イル) ピリジン-5-イル]-N-メチル ベンズアミド		335	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.41 (m, 1H), 8.39 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.31 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.88 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.86 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.75 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.70 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.91 (bs, 2H), 3.92 (s, 3H) & 2.80 (d, 3H, J=4.4Hz)
23	{4-[2-アミノ- 3-(2-メトキシ ピリジン-5-イル) ピリジン-5-イル] フェニル} (モ ルホリノ) メタノン		391	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.35 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.31 (dd, 1H, J=2.4 & 0.8Hz), 7.86 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.73 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.67 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.89 (bs, 1H), 3.92 (s, 3H) & 3.68-3.42 (m, 8H)

10

20

30

40

【表 6】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
24	4-[2-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-5-イル]ベンズアミド		321	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.86 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.75 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.71 (s, 1H), 7.34 (bs, 1H), 6.93 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.97 (bs, 2H) & 3.91 (s, 3H)
27	4-[6-アミノ-5-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-3-イル]安息香酸		322	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.39 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.30 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.95 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.86 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.77 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.70 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.93 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.00 (bs, 2H) & 3.91 (s, 3H)
48	N-{4-[2-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-5-イル]ベンゼン}メチルスルホンアミド		371	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 9.74 (s, 1H), 8.28-8.26 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.62 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.59 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.24 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.91 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.82 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H) & 2.99 (s, 3H)
49	4-[6-アミノ-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピリジン-3-イル]-N-(3-ヒドロキシプロピル)ベンズアミド		379	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.45 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 3H), 7.75 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.69 (s, 1H), 6.92 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.96 (bs, 2H), 4.48 (t, 1H, J=5.2Hz), 3.90 (s, 3H), 3.46 (q, 2H, J=5.2Hz), 3.31 (s, 2H) & 1.68 (t, 2H, J=6.4Hz)
50	5-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-6-イル)-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-2-アミン		320	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.55 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.33 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.27 (d, 1H, J=0.8Hz), 8.08 (s, 2H), 7.88-7.85 (m, 2H), 6.93 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.22 (s, 2H) & 3.91 (s, 3H)

【表 7】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
51	N-シクロプロピル - {4- [2-アミノ - 3- (2-メト キシピリジン-5- イル) ピリジン-5- イル] ベンゼン} スルホンアミド		397	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.41 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.30 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.01-7.89 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.80 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.73 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.05 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.11-2.08 (m, 1H), 0.47 (q, 2H, J=4.4Hz) & 0.40 (q, 2H, J=4.4Hz)
52	5- (H-イミダゾ [1, 2-a] ピリ ジン-6-イル) - 3- (2-メトキシ ピリジン-5-イル) ピリジン-2- アミン		318	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.89 (s, 1H), 8.32 (dd, 2H, J=9.6 & 2.0Hz), 7.84-7.88 (m, 2H), 7.68 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.59-7.56 (m, 3H), 6.93 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.92 (bs, 2H) & 3.90 (s, 3H)
53	3- (2-メトキシ ピリジン-3-イル) - 5- (1-メ チル-1H-インダ ゾール-6-イル) ピリジン-2-アミ ン		332	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.44 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.33 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.78-7.76 (m, 2H), 7.46 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.94 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.60 (bs, 2H), 4.08 (s, 3H) & 3.92 (s, 3H)
54	4- [2-アミノ- 3- (2-メトキシ ピリジン-5-イル) ピリジン-5-イル] - N-シクロ プロピルベンズアミ ド		361	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.44 (d, 1H, J=3.2Hz), 8.39 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.30 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.78-7.76 (m, 3H), 7.75 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.70 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.92 (d, 1H, J=12.4Hz), 5.97 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.88-2.84 (m, 1H), 0.70-0.69 (m, 2H) & 0.59-0.58 (m, 2H)
60	4- [2-アミノ- 3- (2-メトキシ ピリジン-5-イル) ピリジン-5-イル] - N- (2- モルホリノエチル) ベンズアミド		434	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.44-8.39 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.89-7.84 (m, 3H), 7.76 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.71 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.93 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.97 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.57 (s, 4H), 3.40-3.38 (m, 2H) & 2.49-2.42 (m, 6H)

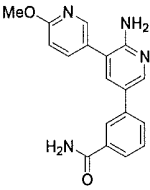
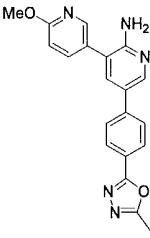
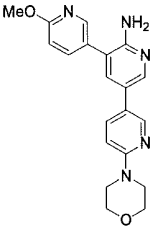
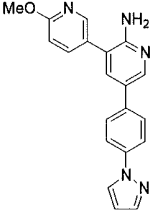
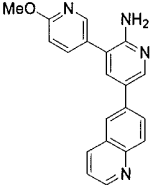
10

20

30

40

【表 8】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR	
61	3-[2-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-5-イル]ベンズアミド		321	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87-7.77 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.49 (t, 1H, J=7.6Hz), 7.42 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.92 (bs, 2H) & 3.91 (s, 3H)	10
62	3-(2-メトキシピリジン-5-イル)-5-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]ピリジン-2-アミン		360	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.43 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.98 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.88-7.85 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.04 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H) & 2.59 (s, 3H)	
63	3-(2-メトキシピリジン-5-イル)-5-(6-モルホリノピリジン-3-イル)ピリジン-2-アミン		364	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 5.81 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (t, 4H, J=4.4Hz) & 3.46 (t, 4H, J=4.4Hz)	20
64	5-[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-2-アミン		344	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.54 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.36 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.31 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.88-7.84 (m, 3H), 7.79-7.74 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.92 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.55 (t, 1H, J=2.0Hz), 5.88 (bs, 2H) & 3.90 (s, 3H)	30
66	3-(2-メトキシピリジン-5-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピリジン-2-アミン		329	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.86-8.85 (m, 1H), 8.51 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.37-8.33 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J=8.8Hz), 8.04 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.89 (dd, 1H, J=8.4 and 2.4Hz), 7.84 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.54 (dd, 1H, J=8.4 and 4.0Hz), 6.95 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.99 (bs, 2H) & 3.92 (s, 3H)	40

【表 9】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
67	4-[2-アミノ -3-(2-メト キシピリジン-5 -イル)ピリジン -5-イル]-N- -[2-(ピロリ ジン-1-イル) エチル]ベンズア ミド		418	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.45 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 3H), 7.77-7.75 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.97 (bs, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.39 (d, 2H, J=6.0Hz), 3.34 (s, 1H), 2.58 (t, 2H, J=6.8Hz), 2.51 (s, 4H) & 1.68 (s, 4H)
68	5-[2-(トリ フルオロメチル) -4-(メチルス ルホニル)フェニ ル]-3-(2- メトキシピリジン -5-イル)ピリ ジン-2-アミン		424	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.28 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.25 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.96 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, J=2.0Hz), 6.91 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.10 (bs, 2H), 3.89 (s, 3H) & 3.37 (s, 3H)
71	{4-[2-アミ ノ-3-(4-カル バモイルフェニ ル)ピリジン-5 -イル]フェニル} (モルホリノ) メタノン		403	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.37 (d, 1H, J=2.8Hz), 8.00 (d, 3H, J=8.4Hz), 7.73 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.70 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.63 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.36 (bs, 1H), 5.89 (bs, 2H), 3.61 (bs, 4H) & 3.51 (bs, 4H)
73	4-[2-アミノ -3-(2-メチ ルピリジン-5- イル)ピリジン- 5-イル]ベンズ アミド		305	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.74 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.34 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.95 (dd, 1H, J=8.0 & 2.4Hz), 7.69 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.62 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.40 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J=8.0Hz), 5.90 (bs, 2H) & 2.48 (s, 3H)
74	[4-(2-アミ ノ-5-メチルピ リジン-3-イル) -N-(2-ヒドロ キシエチル)ベン ズアミド] (モルホリノ) メタノン		447	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.53-8.50 (m, 1H), 8.38 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.98 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.74 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.71 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.0Hz), 7.46 (d, 2H, J=8.0Hz), 5.96 (bs, 2H), 4.76 (t, 1H, J=5.48 Hz), 3.61-3.51 (m, 10H) & 3.39-3.36 (m, 2H)

10

20

30

40

【表 10】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
76	4-[2-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-5-イル]ベンゼンスルホンアミド		356	300MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.39 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.30 (dd, 1H, J=2.4 & 0.9Hz), 7.84 (m, 5H), 7.71 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.25 (bs, 2H), 6.92 (dd, 1H, J=8.4 & 0.9Hz), 5.89 (bs, 2H) & 3.92 (s, 3H)
80	4-[2-アミノ-3-(4-ベンズアミド)ピリジン-5-イル]ベンズアミド		332	¹ H NMR (300MHz, CD ₃ OD): δ 8.33 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.04-7.93 (m, 4H), 7.78 (d, 1H, J=2.4Hz) & 7.74-7.63 (m, 4H)
82	{4-[2-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-5-イル]フェニル}(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン		403	300MHz, CDCl ₃ : δ 8.32 (d, 1H, J=2.1Hz), 8.26 (d, 1H, J=1.8Hz), 7.70 (dd, 1H, J=8.7 & 2.4Hz), 7.61-7.39 (m, 5H), 6.85 (d, 1H, J=8.7Hz), 4.69 (bs, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.89-3.37 (m, 4H), 2.42 (bs, 4H) & 2.31 (s, 3H)
84	4-[2-アミノ-3-(2-メトキシピリジン-5-イル)ピリジン-5-イル]-N-[4-(アミノメチル)チアゾール-2-イル]ベンズアミド		432	300MHz, CD ₃ OD: δ 8.51 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.41 (d, 1H, J=2.1Hz), 8.24 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.96 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.91 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.85 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.11-6.96 (m, 2H), 4.05 (s, 3H) & 3.96 (s, 2H)
86	{4-[2-アミノ-3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-5-イル]フェニル}(モルホリノ)メタノン		427	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8.40 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.84-7.71 (m, 7H), 7.47-7.43 (m, 2H), 5.87 (bs, 2H), 3.63-3.60 (m, 4H), 3.52 (bs, 4H)

【0176】

以下の第3表に列挙した下記化合物も、上記したスキーム2の手順と同様の手順を用いて調製した。

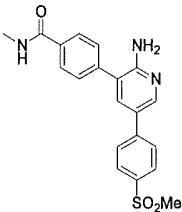
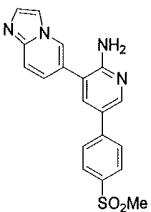
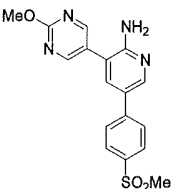
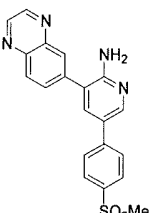
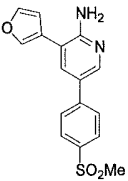
【0177】

【表 1 1】

第 3 表

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
19	3- (2-メトキシピリジン-3-イル) -5- [4- (メチルスルホニルフェニル)] ピリジン-2-アミン		356	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.44 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.25 (dd, 1H, J=5.2 & 1.6Hz), 7.92 (s, 4H), 7.73 (m, 2H), 7.11 (dd, 1H, J=7.2 & 5.2Hz), 5.88 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H) & 3.23 (s, 3H)
20	5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] -3- (ピリジン-3-イル) ピリジン-2-アミン		326	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.73 (dd, 1H, J=2.4 & 0.8Hz), 8.60 (dd, 1H, J=4.8 & 1.6Hz), 8.46 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.95 (m, 5H), 7.80 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.50 (ddd, 1H, J=7.6, 4.8 & 0.8Hz), 6.12 (bs, 2H) & 3.23 (s, 3H)
25	4- {2-アミノ-5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン-3-イル} ベンゾニトリル		350	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.47 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.92-7.98 (m, 6H), 7.81-7.76 (m, 3H), 6.21 (bs, 2H) & 3.24 (s, 3H)
26	3- {2-アミノ-5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン-3-イル} ベンゾニトリル		350	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.47 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.01-7.85 (m, 7H), 7.82 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.70-7.66 (m, 1H), 6.23 (bs, 2H) & 3.24 (s, 3H)
28	4- {2-アミノ-5- [4- (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン-3-イル} ベンズアミド		368	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.45 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.92 (m, 6H), 7.78 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.64 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.44 (bs, 1H), 6.11 (bs, 2H) & 3.24 (s, 3H)

【表 1 2】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	1H NMR
29	4- {2-アミノ -5-[4-(メ チルスルホニル) フェニル]ピリジ ン-3-イル}- N-メチルベンズ アミド		382	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.45 (m, 2H), 7.94 (m, 6H), 7.77 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.64 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.03 (bs, 2H), 3.30 (bs, 1H), 3.23 (s, 3H) & 2.83 (d, 3H, J=4.4Hz)
30	3-(H-イミダ ゾ[1,2-a] ピリジン-6-イ ル)-5-[4-(メチルスルホニ ル)フェニル] ピリジン-2-ア ミン		365	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.92-7.98 (m, 5H), 7.86 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H, J=9.6 & 2.4Hz), 6.26 (bs, 2H) & 3.24 (s, 3H)
31	3-(2-メトキ シピリミジン-5 -イル)-5-[4- (メチルスルホ ニル)フェニル] ピリジン-2-ア ミン		357	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.72 (s, 2H), 8.46 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.97-7.92 (m, 4H), 7.82 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.28 (bs, 2H), 3.98 (s, 3H) & 3.24 (s, 3H)
32	5-[4-(メチ ルスルホニル)フ ェニル]-3-(キ ノキサリン-7- イル)ピリジン- 2-アミン		377	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 9.01 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.99 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.51 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.26 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.20 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.06-7.93 (m, 6H), 6.28 (bs, 2H) & 3.25 (s, 3H)
33	3-(フラン-3 -イル)-5-[4- (メチルスルホ ニル)フェニル] ピリジン-2-ア ミン		315	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.4 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.11 (d, 1H, J=0.8Hz), 7.97-7.91 (m, 5H), 7.82 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.10 (bs, 2H) & 3.23 (s, 3H)

【表 13】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
34	3-[4-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		407	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.47 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.07 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.99-7.92 (m, 4H), 7.83 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.79 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.20 (bs, 2H), 3.24 (s, 3H) & 2.62 (s, 3H)
35	3-(3-クロロ-2-メトキシピリジン-5-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		390	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.44 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.27 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.91 (s, 4H), 7.83 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.74 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.09 (bs, 2H), 3.85 (s, 3H) & 3.22 (s, 3H)
36	5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-アミン		409	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.46 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.98-7.91 (m, 4H), 7.79 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.15 (bs, 2H) & 3.24 (s, 3H)
37	5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピリジン-2-アミン		409	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.45 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.97-7.91 (m, 4H), 7.78 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.68 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.48 (d, 2H, J=8.4Hz), 6.11 (bs, 2H) & 3.24 (s, 3H)
38	5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-5-イル]ピリジン-2-アミン		395	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.37 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.22 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.93 (s, 4H), 7.68-7.64 (m, 2H), 6.55 (d, 1H, J=8.8Hz), 5.97 (bs, 2H), 3.44 (t, 4H, J=6.4Hz), 3.24 (s, 3H), 1.97 (t, 4H, J=6.4Hz)

【表 1 4】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
39	3-[2-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		427	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.51 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 4H), 7.82 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.76 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.67 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.13 (bs, 2H) & 3.23 (s, 3H)
40	3-(3-メトキシピリジン-4-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		356	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.48 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.30 (d, 1H, J=4.8Hz), 7.92 (s, 4H), 7.72 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.33 (d, 1H, J=4.8Hz), 5.98 (bs, 2H), 3.90 (s, 3H) & 3.23 (s, 3H)
41	5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(2-モルホリノピリジン-5-イル)ピリジン-2-アミン		411	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.38 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.28 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.94-7.89 (m, 4H), 7.74-7.69 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.01 (bs, 2H), 3.71 (t, 4H, J=5.2Hz), 3.50 (t, 4H, J=5.2Hz) & 3.22 (s, 3H)
42	3-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		394	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.84 (d, 1H, J=4.8Hz), 8.52 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.06 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 6H), 6.42 (bs, 2H) & 3.24 (s, 3H)
43	3-(2-メチルピリジン-5-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		340	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.59 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.44 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.97-7.91 (m, 4H), 7.84 (dd, 1H, J=8.0 & 2.28Hz), 7.76 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.37 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.13 (bs, 2H), 3.24 (s, 3H) & 2.53 (s, 3H)
44	3-[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-5-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		394	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.91 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.50 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.24 (dd, 1H, J=8.0 & 1.6Hz), 8.00-7.88 (m, 6H), 6.35 (bs, 2H) & 3.23 (s, 3H)

10

20

30

40

【表 15】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
45	3- { 4- [2- (ピロリジン-1- イル) エトキシ] フェニル } - 5- [4- (メチルス ルホニル) フェニ ル] ピリジン-2 -アミン		438	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.38 (s, 1H), 7.92 (s, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.05 (d, 2H, J=8.4Hz), 5.93 (bs, 2H), 4.12 (t, 2H, J=5.6Hz), 3.22 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.55 (s, 4H) & 1.70 (s, 4H)
46	5- [4- (メチ ルスルホニル) フ ェニル] - 3- (4 -モルホリノフェ ニル) ピリジン- 2-アミン		410	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.36 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.94-7.92 (m, 4H), 7.67 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.06 (d, 2H, J=8.8Hz), 5.90 (bs, 2H), 3.76 (t, 4H, J=4.8Hz), 3.23 (s, 3H) & 3.17 (t, 4H, J=9.6Hz)
47	3- [4- (1H- ピラゾール-1- イル) フェニル] - 5- [4- (メ チルスルホニル) フェニル] ピリジ ン-2-アミン		391	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.58 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.43 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.97-7.91 (m, 6H), 7.78 (d, 2H, J=2.0Hz), 7.68-7.65 (m, 2H), 6.57 (t, 1H, J=4.0Hz), 6.08 (bs, 2H) & 3.23 (s, 3H).
55	5- { 2-アミノ - 5- [4- (メ チルスルホニル) フェニル] ピリジ ン-3-イル } ピ リミジン-2-ア ミン		342	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.38 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.36 (s, 2H), 7.95-7.92 (m, 4H), 7.72 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.79 (bs, 2H), 6.15 (s, 2H) & 3.23 (s, 3H)
56	3- { 2-アミノ - 5- [4- (メ チルスルホニル) フェニル] ピリジ ン-3-イル } ベ ンズアミド		368	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.45 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.06 (s, 1H), 8.00-7.87 (m, 5H), 7.79 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.70 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.58 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.44 (s, 1H), 6.09 (bs, 2H) & 3.24 (s, 3H)
57	3- (6-メトキ シ-2-メチルピ リジン-3-イル) - 5- [4- (メ チルスルホニル) フェニル] ピ リジン-2-アミ ン		370	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.44 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.91 (s, 4H), 7.66 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.4Hz), 6.73 (d, 1H, J=8.4Hz), 5.95 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.22 (s, 3H) & 2.26 (s, 3H)

【表 16】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
58	3-(イソキノリン-5-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		376	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 9.41 (s, 1H), 8.57 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.48 (d, 1H, J=5.6Hz), 8.23-8.20 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.91 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.81-7.79 (m, 3H), 7.41 (d, 1H, J=5.6Hz), 5.89 (bs, 2H) & 3.23 (s, 3H)
59	5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(キノリン-6-イル)ピリジン-2-アミン		376	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.94 (d, 1H, J=3.6Hz), 8.49 (d, 1H, J=2.0Hz), 8.43 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.99-7.88 (m, 6H), 7.60-7.57 (m, 1H), 6.20 (bs, 2H) & 3.24 (s, 3H)
65	5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-p-トリルピリジン-2-アミン		338	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8.40 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.93 (s, 4H), 7.69 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 2H), 3.22 (s, 3H) & 2.37 (s, 3H)
69	{5-[2-アミノ-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル}メタノール		356	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.97-7.92 (m, 5H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J=8.0Hz), 6.15 (bs, 2H), 5.51 (t, 1H, J=1.2Hz), 4.63 (d, 2H, J=5.6Hz) & 3.24 (d, 3H, J=0.8Hz)
70	3-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		396	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.45 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.20 (d, 1H, J=1.6Hz), 7.94-7.91 (m, 5H), 7.82 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.63 (dd, 1H, J=7.2 & 1.6Hz), 6.12 (bs, 2H), 3.24 (s, 3H) & 2.84 (s, 3H)

【表 17】

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
75	N- { 4- [2-アミノ-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-3-イル]フェニル } -2-(ジメチルアミノ)アセトアミド		425	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 9.89 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.96-7.91 (m, 4H), 7.80 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.71 (d, 1H, J=2.0Hz), 7.48 (d, 2H, J=8.4Hz), 5.99 (bs, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.12 (s, 2H) & 3.30 (s, 6H)
77	3-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		344	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.46 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.37 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.12 (td, 1H, J=8.4 & 2.8Hz), 7.94 (m, 4H), 7.80 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.29 (dd, 1H, J=8.8 & 2.8Hz), 6.16 (bs, 2H), 3.23 (s, 3H)
78	5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[2-(メチルスルホニル)ピリジン-5-イル]ピリジン-2-アミン		403	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.93 (dd, 1H, J=2.0 and 0.8Hz), 8.51 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.31 (dd, 1H, J=8.0 and 2.0Hz), 8.12 (dd, 1H, J=8.0 and 0.8Hz), 7.98-7.92 (m, 5H), 7.90 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.33 (bs, 2H), 3.32 (s, 3H) and 3.23 (s, 3H)
79	N- { 5- [2-アミノ-5-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-イル } アセトアミド		382	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 10.57 (bs, 1H), 8.45-8.43 (m, 2H), 8.17 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.96-7.91 (m, 5H), 7.78 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.09 (bs, 2H), 3.22 (s, 3H) & 2.13 (s, 3H)
81	3-(ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピリジン-2-アミン		366	400MHz, DMSO-d ₆ : δ 8.51 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.17 (s, 1H), 8.13 (dd, 1H, J=9.2 & 1.2Hz), 8.00-7.92 (m, 5H), 7.73 (dd, 1H, J=9.2 & 1.2Hz), 6.32 (bs, 2H) & 3.24 (s, 3H)

【表 18】

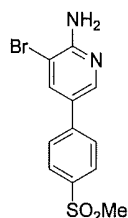
N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
83	3 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メ チルスルホニル) フェニル] ピリジ ン - 3 - イル } - N - (2 - ヒドロ キシエチル) ベン ズアミド		412	400MHz, DMSO-d ₆): δ 8.47 (t, 1H, J=5.6Hz), 8.45 (d, 1H, J=2.8Hz), 8.01-7.91 (m, 5H), 7.87 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.78 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.68 (d, 1H, J=7.6Hz), 7.58 (t, 1H, J=7.6Hz), 6.04 (bs, 2H), 4.69 (t, 1H, J=5.6Hz), 3.53 (q, 2H, J=6.0Hz), 3.36 (q, 2H, J=6.0Hz) & 3.24 (s, 3H)
85	3 - [4 - (トリ フルオロメチル) フェニル] - 5 - [4 - (メチルス ルホニル) フェニ ル] ピリジン - 2 - アミン		392	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8.47 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.97-7.91 (m, 4H), 7.85-7.77 (m, 5H), 6.12 (bs, 2H) & 3.23 (s, 3H)
87	3 - (3 - メチル ピリジン - 5 - イ ル) - 5 - [4 - (メチルスルホニ ル) フェニル] ピ リジン - 2 - アミ ン		340	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆): δ 8.53 (d, 1H, J=1.6Hz), 8.46-8.44 (m, 2H), 7.98-7.91 (m, 4H), 7.79-7.78 (m, 2H), 6.18 (bs, 2H), 3.24 (s, 3H) & 2.37 (s, 3H)

【 0 1 8 5 】

以下のプロトコルを用い、スキーム 2 に記載されるように、化合物 28 を合成した。

3 - プロモ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン

【化 24】



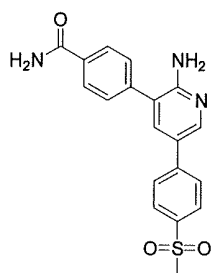
5 - ヨード - 3 - プロモ - 2 - アミノピリジン (47.31 g、0.16 mol) (市販されているか、または、Zhangら、2004、J. Med. Chem.、47 (10)、2453 - 2465 に記載されているように合成することができる) の 1, 4 - ジオキサン (470 ml) 溶液を RT で攪拌し、これに 4 - メチルスルホニルフェニルホウ酸 (34.82 g、0.17 mol) を加え、N₂ ガスで 1 時間バージした。この反応混合物に、Pd [(PPh)₃]₂ Cl₂ (7.77 g、0.01 mol) および炭酸カリウム水溶液 (1 M、160.9 ml、あらかじめ N₂ ガスでバージした) を加え、その後、環流下で 16 時間加熱した。次いで、反応混合物を RT まで冷却した後、H₂O (600 ml) を加えた。沈殿を濾過し、DCM / MeOH (1 : 1、300 ml) で洗浄し、

真空状態で乾燥させ、最終化合物 (30 g、57.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.43 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 4H), 6.59 (bs, 2H), 3.24 (s, 3H)。LC-MS APCI: C₁₂H₁₁BrN₂O₂S として計算 327; 実測値 m/z [M+H]⁺ 328。

【0186】

4 - { 2 - アミノ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピリジン - 3 - イル }
ベンズアミド

【化25】



10

N₂ 下、上述のとおり得た 3 - ブロモ - 5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル]
ピリジン - 2 - アミン (0.15 g、0.46 mmol)、4 - アミノカルボニルフェニル
ホウ酸 (0.120 g、0.51 mmol)、および Pd [(PPh)₃]₄ (0.01
6 g、0.02 mmol) のジオキサン (5 mL) および DMF (2 mL) 懸濁物に、K
2CO₃ 水溶液 (1 M、0.4 mL) を加えた。反応混合物を 120 で 14 時間撹拌し、
H₂O (10 mL) に注ぎ、MeOH / CHCl₃ (1 : 4) で抽出した (20 mL x
3 回)。混合された有機相を、塩水 (20 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、
真空状態で濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (5% Me
OH / EtOAc) で精製し、所望の生成物 (0.26 g、56%) を得た。¹H NMR
(400 MHz, DMSO-d₆): 8.45 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8
.07 (s, 1H), 8.02 - 7.92 (m, 6H), 7.78 (d, 1H, J = 2.
4 Hz), 7.64 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.44 (bs, 1H), 6.11
(bs, 2H), 3.24 (s, 3H)。LC-MS APCI: C₁₉H₁₇N₃O₃
S を 367 として計算; 実測値 m/z 368 [M+H]⁺。

20

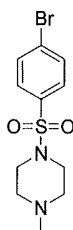
30

【0187】

化合物番号 16 の合成で使用する下記ホウ酸をそれぞれ以下の様に合成した。

1 - (4 - ブロモフェニルスルホニル) - 4 - メチルピペラジン

【化26】



40

4 - [(4 - ブロモベンゼン)] スルホニルクロリド (3.00 g、11.74 mmol)
のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、1 - メチルピペラジン (11.76 g、
117.41 mmol) を加えた。得られた反応混合物を室温で 4 時間撹拌した。溶媒を
除去し、残渣をジクロロメタン (40 mL) に溶解した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液で洗浄し (10 mL x 3 回)、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し (10 mL x 2
回)、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮し、無色固体を得た。残った残渣を、9.
0 : 1.0 の v/v 比のジクロロメタン / メタノール (3.34 g、89%) を溶出液と
して用い、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付した; ¹H NMR (30

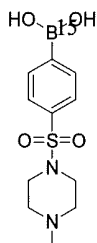
50

^1H NMR (400 MHz , CDCl_3): $7.67 - 7.57$ (m, 4H), 3.02 (t, 4H, $J = 4.8\text{ Hz}$), 2.45 (t, 4H, $J = 5.1\text{ Hz}$), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (300 MHz , CDCl_3): 134.7 , 132.4 , 129.4 , 128.0 , 54.1 , 46.0 , 45.8 . LC-MS APCI: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{S}$ を 318 として計算; 実測値 m/z 318 $[\text{M}]^+$.

【0188】

4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) フェニルホウ酸

【化27】



10

出発物質の臭化物 (1.00 g 、 3.13 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を -78°C まで冷却し、次いで、温度を -78°C 未満に維持しつつ、 $n\text{BuLi}$ (1.6 M ヘキサン、 9.78 mL 、 15.66 mmol) を滴下した。得られた反応混合物を -78°C で1時間撹拌した。ホウ酸トリイソプロピル (3.60 mL 、 15.66 mmol) を -78°C で滴下し、 -78°C でさらに45分間撹拌した。反応混合物を室温まで加温し、さらに12時間撹拌した。 NaOH (0.19 g 、 4.70 mmol) の水 (10 mL) 溶液を加え、次いで、反応物をさらに12時間撹拌し、この時点で、テトラヒドロフランを減圧下で除去した。 HCl 溶液 (1 M) を用いて pH を 11 に調整し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出し ($5\text{ mL} \times 3$ 回)、出発物質を回収した。次いで、 HCl 溶液 (1 M) を用いて pH を 7 に調整し、生成物を酢酸エチルで抽出し ($5\text{ mL} \times 3$ 回)、乾燥させ (MgSO_4)、減圧下で濃縮し、無色固体を得て、これをさらに精製することなく使用した (0.54 g 、 61%); ^1H NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): 8.36 (bs, 2H), 8.02 (d, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.69 (d, 2H, $J = 8.0\text{ Hz}$), 2.94 (bs, 4H), 2.57 (bs, 4H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$): 136.0 , 134.9 , 134.7 , 126.3 , 53.1 , 45.2 , 44.7 . LC-MS APCI: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_4\text{S}$ を 284 として計算; 実測値 m/z 284 $[\text{M}]^+$.

20

30

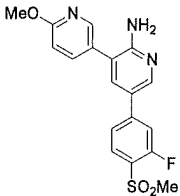
【0189】

以下の第4表に列挙した下記化合物も、上記したスキーム3と同様の手順手順を用いて調製した。

【0190】

【表 19】

第4表

N°	化学名	構造	MS m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
72	5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン		374	400MHz, CDCl ₃ : δ 8.37 (d, 1H, J=2.4Hz), 8.28 (dd, 1H, J=2.4 & 0.8Hz), 7.99 (m, 1H), 7.71 (dd, 1H, J=8.4 & 2.4Hz), 7.56 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.49 (dd, 1H, J=8.4 & 2.0Hz), 7.41 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H, J=8.4 & 0.8Hz), 4.76 (s, 2H), 4.00 (s, 3H) & 3.24 (s, 3H)

10

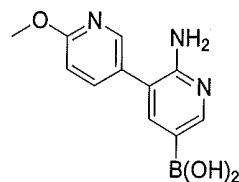
【0191】

化合物72を以下のプロトコルに従ってスキーム3に記載されるように合成した。

2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル - 5 - ホウ酸

20

【化28】



5 - ブロモ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン (1.04 g、3.70 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を - 78 °C まで冷却し、次いで、温度を - 78 °C 未満に維持しつつ、n BuLi (1.6 M ヘキサン溶液、5.21 mL、13.02 mmol) を滴下した。得られた反応混合物を - 78 °C で1時間攪拌した。ホウ酸トリイソプロピル (3.00 mL、13.02 mmol) を - 78 °C で滴下した。滴下が終了したら、反応混合物を - 78 °C で45分間攪拌し、室温まで加温し、さらに12時間攪拌した。NaOH (0.19 g、4.70 mmol) の水 (15 mL) 溶液を加え、次いで、反応物を12時間攪拌し、その後、テトラヒドロフランを真空状態で除去した。HCl 溶液 (1 M) を用いてpHを11に調整し、得られた溶液を酢酸エチルで抽出し (5 mL × 3回)、出発物質を回収した。次いで、HCl 溶液 (1 M) を用いてpHを7に調整し、生成物を酢酸エチルで抽出し (5 mL × 3回)、乾燥させ (MgSO₄)、減圧下で濃縮し、無色固体を得て、これをさらに精製することなく使用した (0.57 g、63%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : 8.33 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.18 (dd, 1H, J = 2.4 および 0.8 Hz), 7.80 (s, 2H), 7.74 (dd, 1H, J = 8.8 および 2.8 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 6.90 (dd, 1H, J = 8.4 および 0.8 Hz), 5.86 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。LC - MS APCI : C₁₁H₁₂BN₃O₃ を 245 として計算 ; 実測値 m/z 245 [M]⁺。

30

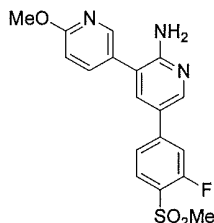
40

【0192】

5 - [3 - フルオロ - 4 - (メチルスルホニル) フェニル] - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - アミン

50

【化 29】



N₂ 下、上述のとおり得た 2 - アミノ - 3 - (2 - メトキシピリジン - 5 - イル) ピリジン - 5 - イル - 5 - ホウ酸 (0 . 170 g、0 . 69 mmol)、4 - ブロモ - 2 - フルオロ - 1 - (メチルスルホニル) ベンゼン (0 . 195 g、0 . 77 mmol)、および Pd [(PPh)₃]₄ (0 . 027 g、0 . 04 mmol) のジオキサン (5 mL) 懸濁物に、K₂CO₃ 水溶液 (1 M、0 . 8 mL) を加えた。反応混合物を 90 ° で 20 時間攪拌し、H₂O (10 mL) に注ぎ、MeOH / CHCl₃ (1 : 4) で抽出した (30 mL × 3 回)。混合された有機相を、塩水 (30 mL) で洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、真空状態で濃縮した。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー (1 : 3 Hex / EtOAc から EtOAc) で精製し、所望の生成物を得た (0 . 08 g、32 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 8 . 37 (d, 1 H, J = 2 . 4 Hz) , 8 . 28 (dd, 1 H, J = 2 . 4 および 0 . 8 Hz) , 7 . 99 (m, 1 H) , 7 . 71 (dd, 1 H, J = 8 . 4 および 2 . 4 Hz) , 7 . 56 (d, 1 H, J = 2 . 4 Hz) , 7 . 49 (dd, 1 H, J = 8 . 4 および 2 . 0 Hz) , 7 . 41 (m, 1 H) , 6 . 88 (dd, 1 H, J = 8 . 4 および 0 . 8 Hz) , 4 . 76 (s, 2 H) , 4 . 00 (s, 3 H) , 3 . 24 (s, 3 H)。LC - MS APCI : C₁₈H₁₆FN₃O₃S を 33 として計算 ; 実測値 m/z 374 [M + H]⁺。

【 0193 】

実施例 3 : 本発明のアミノピリジンの *in vitro* での抗マラリア効能

本発明のアミノピリジン誘導体が、熱帯熱マラリア原虫を殺し、および / またはその増殖を阻害する能力を以下のように試験した。

アッセイ 1 : 使用したプロトコルは、Fiddock ら、2004、Nature Reviews Drug Discovery、(3)、p 509 の添付資料に記載されているとおりであった。

アッセイ 2 : 37 °C、5 % O₂、5 % CO₂、加湿条件下、ポリ - D - リジンコーティングされた Cell Carrier Imaging プレート (Perkin Elmer) を用い、2 % または 3 % の寄生虫リングステージ (P. falciparum 3D7 または Dd2) および 0 . 3 % のヘマトクリット存在下、合計アッセイ容積 50 μL で、化合物を 72 時間インキュベートした。インキュベートした後、Saponin および Triton X - 100 (Sigma - Aldrich) 存在下、DAPI (4 '、6 - ジアミジノ - 2 - フェニルインドール、Invitrogen) を用いてプレートを染色し、暗室で RT でさらに 5 時間インキュベートした後、OPERATM HTS 共焦点画像解析システム (Perkin Elmer) で画像解析した。次いで、染色した寄生虫について確立された基準を満たす点を数える Perkin Elmer Acape 11a 点検出ソフトウェアを用い、得られたデジタル画像を分析した。DMSO および 2 μM Artemisinin コントロールデータを用い、寄生虫複製の阻害率 % を計算した。それぞれ異なる株 P. falciparum K1、NF54 (アッセイ 1)、3D7、Dd2 (アッセイ 2) について、測定した阻害率 % および EC₅₀ (ng / mL) を以下の第 5 表および第 6 表に報告する。

【 0194 】

【表 2 0】

第 5 表

化合物	P. falciparum (K1)	P. falciparum (NF54)
	EC ₅₀ ng/mL	EC ₅₀ ng/mL
1	14	18
2	31	41
10	16	15
11	55	55
14	14	14
16	73	79
17	32	31
21	25	25
22	97	92
23	29	29
24	50	50

10

【 0 1 9 5】

【表 2 1】

化合物	P. falciparum (K1)	P. falciparum (NF54)
	EC ₅₀ ng/mL	EC ₅₀ ng/mL
25	51	56
26	59	61
27	91	86
28	10	10
29	26	30
31	98	93
36	74	78
37	97	99
42	61	71
43	9.8	9.4
44	10	11
47	85	89
49	79	85
51	43	44
52	31	33
55	41	40
59	98	107
65	33	34
69	60	61
71	6.8	7.9
72	40	40
75	110	88
78	110	94
79	46	47
80	28	25
82	23	21
85	8.6	8.1
86	9.0	8.6

10

20

30

【 0 1 9 6 】

【表 2 2】

第 6 表

化合物	P. falciparum (3D7)	P. falciparum (Dd2)
	1.8 μ Mでの 阻害率%	1.8 μ Mでの 阻害率%
2	99	96
3	99	94
4	99	96
5	98	98
6	98	98
7	93	96
8	83	
9	76	53

10

【0197】

これらのデータは、本発明のアミノピリジン誘導体が、感染したヒト赤血球における寄生虫の増殖を阻害することができることを示している。

【0198】

20

実施例 4：本発明のアミノピリジンの in vivo での抗マラリア効能

本発明のアミノピリジン誘導体が in vivo で抗マラリア効能を示す能力を、Fiddockら、2004、Nature Reviews Drug Discovery、(3)、p509の添付資料に記載されているプロトコルを用いて試験することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/498	(2006.01)	A 6 1 K	31/498	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/443	(2006.01)	A 6 1 K	31/443	
A 6 1 P	33/06	(2006.01)	A 6 1 P	33/06	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8 Q
C 0 7 D	413/04	(2006.01)	C 0 7 D	413/04	
C 0 7 D	213/73	(2006.01)	C 0 7 D	213/73	C S P
C 0 7 D	401/04	(2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	417/04	(2006.01)	C 0 7 D	417/04	
C 0 7 D	401/10	(2006.01)	C 0 7 D	401/10	
C 0 7 D	413/10	(2006.01)	C 0 7 D	413/10	
C 0 7 D	405/04	(2006.01)	C 0 7 D	405/04	
C 0 7 F	5/02	(2006.01)	C 0 7 F	5/02	C

(72)発明者 ハーディック、デイヴィッド
 英国 ケンブリッジシャー シービー6 3エルエル、ストレタム、9エー ウィルバートン ロード

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010年 1月15日, Volume 18, Issue 2, Pages 707-718

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 1 8
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 3
 A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9
 A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9
 A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 6
 A 6 1 K 3 1 / 4 9 8
 A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
 A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
 A 6 1 P 3 3 / 0 6
 C 0 7 D 2 1 3 / 7 3
 C 0 7 D 4 0 1 / 0 4
 C 0 7 D 4 0 1 / 1 0
 C 0 7 D 4 0 1 / 1 4
 C 0 7 D 4 0 5 / 0 4
 C 0 7 D 4 1 3 / 0 4
 C 0 7 D 4 1 3 / 1 0

C07D 413/14

C07D 417/04

C07D 417/14

C07D 471/04

C07F 5/02

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)